

Kinderonkologische Schmerztherapie in Deutschland und die Leitlinien des WHO-Stufenschemas – eine multizentrische prospektive Analyse

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Helen Smale

geboren am 25.06.1978 in Krefeld

Gutachter:

1. Priv.-Doz. Dr. med. Winfried Meißner
Leiter FB Schmerztherapie
Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Friedrich-Schiller-Universität Jena
2. Priv.-Doz. Dr. med. Axel Hübler
Leiter Abteilung Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Klinik für Kinder- & Jugendmedizin
Friedrich-Schiller-Universität Jena
3. Priv.-Doz. Dr. med. Boris Zernikow
Leitender Arzt Vodafone Stiftungsinstitut für Kinderschmerztherapie und
Pädiatrische Palliativmedizin, Chefarzt Abteilung für Schmerztherapie,
Palliativmedizin und Psychosomatik
Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln
Universität Witten/Herdecke

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03. Juni 2008

Abkürzungsverzeichnis

NSAIDS	non-steroidal anti-inflammatory drugs (englisch)
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
STOP	S chmerz- T herapie in der O nkologischen P ädiatrie, eine Initiative der Qualitätsoptimierungsgruppe der „Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ (GPOH)
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
WHO	World-Health-Organization
po	per os
iv	intravenös
mg	milligramm
kg	kilogramm
KG	Körpergewicht
PCM	Paracetamol

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung.....	1 - 3
2.	Einleitung.....	4 - 12
2.1.	Problemaufriss	
2.2.	Das Phänomen Schmerz und die Entwicklung der Schmerztherapie in der pädiatrischen Onkologie	
2.3.	Das WHO-Stufenschema zur medikamentösen Schmerztherapie	
2.3.1.	Saure antiphlogistische antipyretische Analgetika	
2.3.2.	Nichtsaure antipyretische Analgetika	
2.3.3.	Opioide	
3.	Ziele der Arbeit.....	13 - 15
4.	Methodik.....	16 - 22
4.1.	Datenerfassung und Patientenkollektiv	
4.2.	Der Schmerzdokumentationsbogen	
4.2.1.	Schmerzanamnese	
4.2.1.1.	Schmerzlokalisierung und Diagnosen	
4.2.1.2.	Zeitliche Charakteristik, Schmerzursache, Schmerzcharakter	
4.2.2.	Schmerz- und Begleitmedikation	
4.2.2.1.	Umrechnung der Nichtopioidanalgetika in Äquivalenzdosierungen	
4.2.2.2.	Umrechnung der Opioidanalgetika in Äquivalenzdosierungen	
4.2.2.3.	Zuordnung zu den WHO-Schmerzstufen	
4.2.2.4.	Qualitätsbeurteilung der verwendeten Medikamentenkombinationen	
4.2.3.	Schmerzwerte	
4.2.4.	Nebenwirkungen	
4.3.	Datenverarbeitung und Statistik	

Fortsetzung Inhaltsverzeichnis

5.	Ergebnisse.....	23 – 37
5.1.	Patientenkollektiv	
5.2.	Schmerzanamnese	
5.3.	Schmerzmedikation	
5.3.1.	Zuordnung zum WHO-Stufenschema, Therapiedauer, Stufenwechsel	
5.3.2.	Präparate, Dosierungen und Kombinationen	
5.3.2.1.	WHO-Schmerzstufe 1	
5.3.2.2.	WHO-Schmerzstufe 2	
5.3.3.3.	WHO-Schmerzstufe 3	
5.4.	Nebenwirkungen	
5.5.	Durchbruchschmerzen	
5.6.	Vergleich einer Monotherapie mit Tramadol bzw. Morphin zu einer Kombinationstherapie mit Nichtopioidanalgetika	
6.	Diskussion.....	38 – 55
6.1.	Schmerzanamnese	
6.1.1	Schmerzcharakter	
6.1.2.	Schmerzursache	
6.2.	Schmerzmedikation	
6.2.1.	Zuordnung zum WHO-Stufenschema	
6.2.1.1.	Aufwärtswechsel im WHO – Stufensystem	
6.2.1.2.	Abwärtswechsel im WHO – Stufensystem	
6.3.	Medikation in der WHO-Stufe 1	
6.3.1.	Medikamente und Kombinationen	
6.3.2.	Dosierungen der Nichtopioidanalgetika	
6.4.	Medikation in der WHO-Stufe 2	
6.4.1.	Medikamente und Kombinationen	
6.4.2.	Dosierungen von Tramadol	

Fortsetzung Inhaltsverzeichnis

6.5. Medikation in der WHO-Stufe 3

6.5.1. Medikamente und Kombinationen

6.5.2. Dosierungen

6.6. Nebenwirkungen

6.6.1. Obstipation

6.6.2. Übelkeit und Erbrechen

6.7. Durchbruchschmerzen

6.7.1. Häufigkeit von Durchbruchschmerzen

6.7.2. Einsatz von Bedarfsmedikamenten bei Durchbruchsschmerzen

6.8. Effizienz einer Kombination von Opioiden mit Nichtopioidanalgetika

7. Limitation der Arbeit..... 56 – 56

8. Schlussfolgerungen..... 57 – 58

9. Literaturverzeichnis..... 59 – 63

Anhang

Abbildungen Schmerztherapiedokumentationsbogen

Ehrenwörtliche Erklärung

Lebenslauf

1. Zusammenfassung

Kindern wurde lange Zeit eine adäquate, suffiziente Schmerztherapie vorenthalten, obwohl die nozizeptive Kompetenz von Kindern eine spätestens ab den 80er Jahren wissenschaftlich anerkannte Tatsache war (Schechter 1989, McGrath 1990). Aufgrund dieser Missstände fand Anfang 1990 auf Bestreben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Konferenz statt, um Richtlinien für eine Schmerztherapie in der Kinderonkologie zu erarbeiten. Diese wurden jedoch erst 1998 veröffentlicht (WHO 1998), eine deutsche Übersetzung sogar erst im Jahr 2002 (Zernikow 2002). Ergebnisse aktueller epidemiologischer Studien zeigen, dass trotz dieser Bemühungen Kinder noch häufig Schmerzen unnötig erleiden müssen (Ljungman et al. 1999, Ljungman et al. 2000, Ljungman et al. 1996, Zernikow 2000, Wolfe et al. 2000). In Deutschland hat aus diesem Grund die Qualitätsoptimierungsgruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie das Projekt STOP initiiert (*Schmerz-Therapie in der Onkologischen Pädiatrie*). Neben einer Erfassung des Status quo der Schmerztherapie hatte das Projekt STOP zum Ziel, diese durch Umsetzung praxisnaher Forschungsergebnisse zu optimieren und auf diese Weise dazu beizutragen, Schmerzerfahrungen bei krebskranken Kindern auf ein Minimum zu reduzieren.

Gegenstand des STOP-Projektes war auch ein Qualitätsoptimierungs-Programm, im Rahmen dessen 9 kinderonkologische Abteilungen teilnahmen. Im Zeitraum von 1999 bis 2000 wurde an diesen Kliniken die Schmerztherapie von 224 Kindern im Alter von 0-18 Jahren mittels eines eigens dafür entwickelten Schmerztherapie-Dokumentationsbogens prospektiv evaluiert. Diese Daten sind Grundlage der vorliegenden Arbeit.

Ziel dieser Arbeit war, eine Übersicht über Prävalenz und Ätiologie von Schmerzen in der Kinderonkologie sowie über den gegenwärtigen Status quo der medikamentösen Schmerztherapie samt Nebenwirkungen zu erstellen, um herauszufinden, inwiefern die Empfehlungen der WHO zur Schmerztherapie umgesetzt wurden. Die Auswertung umfasst dabei unter anderem folgende Aspekte: Schmerzursachen und -charakteristik, Dosierungen und Kombinationen von Schmerzmedikamenten, Klassifikation der Schmerztherapien nach dem WHO-Stufenschema, Häufigkeit von Schmerzstufenwechseln und Nebenwirkungen. Darüber hinaus wurde an Hand der Daten der so genannte Durchbruchschmerz, einer komplizierten Schmerzform, näher

untersucht. Außerdem sollte die Effizienz einer Monoopioidtherapie im Vergleich zu einer Kombinationstherapie von Opioiden mit Nichtopioidanalgetika überprüft werden.

In die Studie flossen die Daten von 224 Kindern aus 8 Kliniken ein. Es wurden 347 Schmerzzyklen erfasst; die Dokumentationsdauer betrug insgesamt 2265 Tage. Die Daten wurden in Microsoft® Excel® eingegeben und mit SPSS® für Windows analysiert. Die Verteilung der Behandlungszyklen und Schmerzqualitäten, die Einteilungen nach der WHO-Schmerzleiter sowie die Medikamentenkombinationen und Verteilungen wurden rein deskriptiv beschrieben. Für das Aufzeigen der Unterschiede zwischen Dosierungen, Schmerzwerten und Nebenwirkungen wurden der Mann-Whitney-U-Test und der Chi-Quadrat-Test angewendet. Ein $p \leq 0.05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Das mediane Alter der Patienten betrug 9 Jahre, wobei 44 % der Patienten unter 7 Jahre alt waren. Leukämie zählte mit einem Anteil von 41% zu den häufigsten Grunderkrankungen. Die Schmerzen wurden häufiger durch die Chemotherapie als durch den Tumor selbst ausgelöst.

In 74% aller Fälle erfolgte die Schmerztherapie nach einer der drei WHO-Stufen. Ein Wechsel während der Therapie in eine höhere oder niedrigere Stufe war also in den meisten Fällen nicht erforderlich. An 12 % der Behandlungstage wurden Nichtopioidanalgetika (WHO-Stufe 1), an 24 % der Tage schwache Opioide (WHO-Stufe 2) und an 52% der Tage starke Opioide (WHO-Stufe 3) eingesetzt. Ein Schmerzstufenwechsel erfolgte in der Regel während eines Schmerzzyklus nur einmal. Als Ursache lässt sich eine Zu- bzw. Abnahme der Schmerzen vermuten, wobei die Daten daraufhin weisen, dass eine Zu- oder Abnahme der Schmerzen medikamentös gut abgefangen wurde. In allen drei WHO-Stufen wurden in den meisten Fällen eine als sinnvoll eingestufte Medikation bzw. Kombination verwendet. Im Gegensatz zu Studien aus dem angloamerikanischen Raum sowie entgegen der WHO-Richtlinien wurde in den Kliniken des STOP-Projektes mit 50% aller WHO-Stufe 1 Behandlungstage Metamizol am häufigsten verwendet. Paracetamol kam an 22% aller WHO-Stufe 1 Behandlungstage zum Einsatz. Die Dosierungen von Paracetamol und Metamizol lagen unterhalb empfohlener Tagesdosierungen. An 40% aller Tage wurden Nichtopioidanalgetika als Monotherapie oder kombiniert mit Opioidanalgetika verabreicht. Tramadol als Monotherapie oder in Kombination mit

einem Nichtopioidanalgetikum war in der WHO-Stufe 2 mit einem Anteil von 99% aller Behandlungstage das Mittel der Wahl.

Morphin war das mit Abstand am häufigsten verwendete Medikament bei starken Schmerzen: so kam es an mehr als 82% aller Behandlungstage der WHO-Stufe 3 als Mono- oder Kombinationsmedikation zum Einsatz, was einer Verwendung an insgesamt 42% aller Behandlungstage entspricht.

Ein Vergleich der Häufigkeit von Nebenwirkungen bei der Schmerztherapie mit schwachen Opioidanalgetika (WHO-Stufe 2) und starken Opioidanalgetika (WHO-Stufe 3) zeigt, dass bis auf Erbrechen alle Nebenwirkungen bei einer Schmerzmedikation gemäß WHO-Stufe 3 signifikant öfter auftraten. Verstopfung stellte mit Abstand die häufigste Nebenwirkung sowohl bei WHO-Stufe 2 als auch bei WHO-Stufe 3 dar.

Durchbruchschmerzen wurden an etwa einem Drittel aller Behandlungstage dokumentiert, an über 2/3 dieser Tage wurden aber keine Bedarfsmedikamente zur Schmerzlinderung verabreicht. Zur Bedarfsmedikation wurden meistens Nichtopioidanalgetika verabreicht.

Ein morphinsparender Effekt einer Kombinationstherapie von Opioiden mit Nichtopioidanalgetika konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Die vorliegende Arbeit bietet einen Einblick in die Schmerztherapie der pädiatrischen Onkologie, auch wenn die eingeschlossenen Kliniken nicht repräsentativ für ganz Deutschland sind. Zurzeit gibt es keine vergleichbar umfassende Studie bei Kindern, die Prävalenz und Ursache von Schmerzen sowie die Durchführung der medikamentösen Schmerztherapie samt Nebenwirkungen in der deutschen Kinderonkologie beschreibt. Eine Analyse der durchgeführten Schmerztherapien zeigte, dass die WHO-Empfehlungen weitestgehend umgesetzt werden, auch wenn zum Teil anderen Medikamenten der Vorzug gegeben wird. Dennoch konnten einige Aspekte aufgezeigt werden, die noch verbesserungswürdig sind. So müsste ein vermehrtes Augenmerk auf das Erfassen und die Therapie von Durchbruchschmerzen gerichtet werden. Außerdem sollte die konsequente Prophylaxe und Therapie von Obstipation unter Opioidtherapie mehr fokussiert werden.

2. Einleitung

2.1. Problemaufriss

„Pädiatrische Patienten benötigen nur selten Schmerzmedikamente.
Im Allgemeinen tolerieren sie Schmerzen gut.“

Das Zitat aus einem amerikanischen Übersichtsartikel aus dem Jahr 1968 (Swafford LI 1968) demonstriert eindrucksvoll die lange Zeit verbreitete Annahme, dass Kinder Schmerzen besser verarbeiten können als Erwachsene. Doch auch noch vor 20 Jahren erfuhren Kinder sehr häufig keine adäquate medikamentöse Versorgung in schmerzhaften Situationen wie beispielsweise bei Verbrennungen, Unfällen oder ärztlichen Interventionen (Schechter 1989). Und auch heute entziehen sich kindliche Schmerzen häufig noch der ärztlichen Wahrnehmung und werden entsprechend seltener einer konsequenten therapeutischen Behandlung zugeführt als dies bei Erwachsenen der Fall ist (Petrack et al. 1997, Cummings et al. 1996, Wolfe et al. 2000). Dabei ist eine effektive Schmerztherapie nicht nur essentiell zur Reduktion des momentanen subjektiven Schmerzerlebens, sondern auch für den gesamten Genesungsprozess, wenn man bedenkt, wie sehr sich der durch Schmerz ausgelöste Stress auf den Körper und die Seele eines Kindes auswirken.

Als Ursache für den offensichtlichen Misstand in der schmerztherapeutischen Versorgung von Kindern werden von Zernikow unterschiedliche Gründe diskutiert, von denen im folgenden die wichtigsten vorgestellt werden sollen (Zernikow 2005):

- *Erschwerte Schmerzerfassung:* Kinder können im Vergleich zu Erwachsenen auf Grund ihrer noch mangelnden sprachlichen Kompetenz Schmerzen schlechter artikulieren und sich dadurch nicht selbstredend für eine adäquate Schmerztherapie einsetzen.
- *Divergierende Schmerzreaktion:* Im Gegensatz zu Erwachsenen, die ihre Schmerzen einfach verbalisieren, können sich bei Kindern als Ausdruck ihrer Schmerzen lediglich Symptome wie sozialer Rückzug oder nur minimale Veränderungen physiologischer oder motorischer Parameter zeigen.

Entsprechend müssen Behandelnde im Wahrnehmen kindlicher Schmerzen geübt sein, um Schmerzzustände bei Kindern auch zu erkennen.

- *Ängste und Unwissenheit hinsichtlich therapeutischer Möglichkeiten:* Es bestehen häufig Ängste auf Seiten von Ärzten und Eltern hinsichtlich Nebenwirkungen von Opioiden wie z.B. einer medikamenteninduzierten Abhängigkeitsentwicklung. Dies führt dazu, dass Opiode oft nur als Mittel der letzten Wahl eingesetzt werden und so betroffenen Kindern hochwirksame Medikamente zur Behandlung von schweren Schmerzzuständen wie z.B. bei onkologischen Erkrankungen vorenthalten bleiben.

Darüber hinaus sind dem medizinischem Personal nicht genug verhaltenstherapeutische, kognitive und supportive Techniken zur Schmerzbekämpfung bekannt.

2.2. Das Phänomen Schmerz und die Entwicklung der Schmerztherapie in der pädiatrischen Onkologie

In den letzten 40 Jahren hat sich die Prognose von Kindern mit onkologischen Erkrankungen kontinuierlich verbessert: 1975 lag die Mortalität noch bei 5.4 pro 100000, fiel jedoch bis 1998 auf 2.8 pro 100000 bei einer relativ stabilen Rate diagnostizierter Fälle (Ries 2001). Die Verbesserung der Prognose ist zum Teil auf sehr aggressive Behandlungsmethoden wie Radio- und Chemotherapie zurückzuführen, die jedoch durch ihre Nebenwirkungen wie beispielsweise einer oralen Mukositis oder Strahlendermatitis zusätzlich zur Grunderkrankung Schmerzen verursachen können. Desweiteren können postoperative Schmerzen oder Phantomschmerzen Folgen einer antineoplastischen Therapie sein. Aber auch Diagnostik kann Schmerzen verursachen: schmerzhafte Prozeduren für Kinder sind z.B. das Legen von venösen Zugängen, schmerzhafte Injektionen, Blutabnahmen, Knochenmark- und Lumbalpunktionen. Aus diesen Gründen treten bei mehr als 70% der Kinder mit malignen Erkrankungen innerhalb ihres Krankheitsverlaufs starke Schmerzen auf (Miser et al. 1987a). Gerade in der pädiatrischen Onkologie sind Schmerzen folglich ein häufiges Phänomen. Eine schwedische Studie, in der 55 krebskranke Kinder und deren Familien befragt wurden, zeigte, dass viele Kinder sogar stärker unter den Schmerzen leiden, die durch Therapie und medizinische Eingriffe verursacht werden, als an der Krankheit selbst (Ljungman et al. 2000). Dies stellt einen deutlichen Unterschied zur Erwachsenenonkologie dar, in der eine

Kompression oder Infiltration schmerzsensibler Strukturen durch das Tumorwachstum die häufigste Schmerzursache im Rahmen maligner Erkrankungen darstellt. Dass durch die Therapie ausgelöste Schmerzen für Kinder am schwersten zu ertragen sind, bestätigen auch andere Studien (Ljungman et al. 2006, Elliott et al. 1991, Miser et al. 1987b). Schmerzen tragen somit bei krebserkrankten Kindern zu einer wesentlichen Reduktion der Lebensqualität bei (Tabone et al. 2005).

Wie bereits aufgeführt, blieb noch vor 20 Jahren Kindern aus den unterschiedlichsten Gründen eine adäquate Schmerztherapie häufig verwehrt. Obwohl in den 80er Jahren immer mehr wissenschaftliche Studien auf die nozizeptive Kompetenz von Kindern hinwiesen, zeigten Untersuchungen, dass an US-amerikanischen Kinderkliniken nur unzureichende Schmerztherapien ohne effiziente Behandlungsschemata durchgeführt wurden. Auch in einer standardisierten Schmerzmessung bestanden erheblichen Defizite (McGrath 1990). Aufgrund dieser Missstände fand Anfang der 90er Jahre auf Betreiben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Konferenz zur Schmerztherapie in der Kinderonkologie statt mit dem Ziel, Richtlinien für die Klinik zu erarbeiten und neue Forschungsziele festzulegen. Die entsprechende Publikation der WHO „Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children“ wurde jedoch erst im Jahre 1998 veröffentlicht und in verschiedene Sprachen übersetzt (WHO 1998). Die deutsche Übersetzung der WHO-Empfehlungen „Schmerztherapie und Palliative Versorgung krebserkrankter Kinder“ erschien 2002 (Zernikow 2002). Da Krebschmerz bei Kindern ein komplexes Phänomen darstellt, soll das Behandlungskonzept neben einer aktiven antineoplastischen Therapie auch pharmakologische und nicht-pharmakologische schmerztherapeutische Interventionen beinhalten. Die Richtlinien enthalten hierzu folgende Empfehlungen (WHO 1998, Zernikow 2002):

- Durchführung einer regelmäßigen Schmerzdokumentation während der kompletten Behandlung
- Anwendung des sogenannten WHO-Stufenschemas auch in der pädiatrischen Schmerztherapie
- Einsatz von verhaltenstherapeutischen, kognitiven und supportiven Techniken zur ergänzenden Schmerzreduktion

- Gabe von Analgetika nicht nach Bedarf, sondern in einer zeitlichen Rhythmik
- Gabe von Analgetika in geeigneter Darreichungsform. So wird die orale Gabe der Medikamente bevorzugt, weil sie am wenigsten schmerzhaft für das Kind ist. Schmerzhaftere Verabreichungsformen sollten wenn möglich vermieden werden.

In den letzten Jahren konnte die Behandlung kindlicher Schmerzen optimiert werden, doch das Optimum einer effizienten und nebenwirkungsarmen Schmerztherapie ist noch nicht erreicht, wie eine Studie von Ljungman aufzeigte, die die Schmerztherapie an schwedischen Kinderonkologien untersuchte (Ljungman et al. 1996): so führten beispielsweise nur 20 % der untersuchten Einrichtungen regelmäßig Schmerzmessungen durch, nur 60% der Ärzte orientierten sich grob an den WHO-Richtlinien und Laxantien wurden nur selten während einer Opioidtherapie eingesetzt. Eine weitere Studie aus Boston, die retrospektiv die Lebensqualität an Krebs verstorbener Kinder untersuchte, zeigte, dass fast 90% der krebserkrankten Kinder vor ihrem Tod stark oder sehr stark an Schmerzen, Müdigkeit oder Luftnot litten, wobei Schmerzen am häufigsten beklagt wurden (Wolfe et al. 2000).

Durchbruchsschmerzen

Je nach zeitlicher Dimension kann das Phänomen Schmerz in unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden: Man unterscheidet Schmerzen, die in einer Einzelperiode auftreten, Dauerschmerzen sowie Durchbruchsschmerzen. Letztere werden definiert als episodenhaftes Auftreten von Schmerzen bei sonst stabilem, gut eingestelltem Schmerzniveau. Durchbruchsschmerzen stellen bei Krebspatienten ein besonderes Problem dar, da bei einigen Patienten trotz korrekter Anwendung des WHO-Stufenschemas dieses Schmerzsyndrom nur schwer therapierbar ist (Grond et al. 1999, Petzke et al. 1999, Azevedo Sao Leao Ferreira et al. 2006). Entsprechend führen diese unkontrollierbaren episodenhaften Schmerzen häufig zu einer starken Unzufriedenheit mit der Schmerztherapie (Azevedo Sao Leao Ferreira et al. 2006, Floegard und Ljungman 2003, Zeppetella et al. 2000). Auch pädiatrische Patienten können insbesondere im Rahmen onkologischer Erkrankungen einen starken Durchbruchsschmerz entwickeln, der eine effektive Schmerztherapie fordert. Bis dato

existieren jedoch nur wenige Daten über die Häufigkeit von Durchbruchschmerzen und deren Therapieoptionen bei Kindern.

2.3. Das WHO-Stufenschema zur medikamentösen Schmerztherapie

Die praktischen Richtlinien der WHO geben als Leitfaden zur medikamentösen Schmerztherapie das sogenannte WHO-Stufenschema vor. Dieses hat sich in der Schmerztherapie bei Erwachsenen bewährt (Zech et al. 1995, Schug et al. 1990, Azevedo Sao Leao Ferreira et al. 2006) und soll nach den Empfehlungen der WHO auch in der Schmerztherapie in der Kinderonkologie zum Einsatz kommen (WHO 1998), wobei es für die Kinderonkologie bis zum jetzigem Zeitpunkt noch keine Studien gibt, die eine erfolgreiche Anwendung des WHO-Stufenschemas in dieser Patientengruppe bestätigen.

Das WHO-Stufenschema nimmt eine stufenweise Klassifikation von Schmerzzuständen in leichte, mittlere und schwere Schmerzen vor, wobei jede Stufe eine definierte Auswahl an Substanzklassen zur Schmerzreduktion vorsieht:

- **WHO-Stufe 1:** Bei leichten Schmerzen hat sich der Einsatz von *Nichtopioidanalgetika* bewährt. In der Kinderonkologie gebräuchlich sind Paracetamol, Metamizol und die nichtsteroidalen Antirheumatika Ibuprofen, Indometacin und Naproxen.
- **WHO-Stufe 2:** Bei mittelstarken Schmerzen kommen *niedrigpotente Opiode* wie Codein oder Tramadol zum Einsatz, die bei Bedarf mit Analgetika der Stufe 1 kombiniert werden können.
- **WHO-Stufe 3:** Bei starken Schmerzen sind *hochpotente Opiode* Mittel der Wahl, die je nach Bedarf mit Medikamenten der WHO-Stufe 1 zusammen verabreicht werden können.

Sinn und Zweck einer Kombination von niedrig- bzw. hochpotenten Opioiden mit Nichtopioiden ist eine Einsparung von Opioiden und eine damit verbundene Reduktion von Nebenwirkungen unter gleich bleibender Analgesie. Dieser morphinsparende Effekt wurde, wenn auch im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie, sowohl für Kinder als auch für Erwachsene nachgewiesen (Montes

et al. 2000, Korpela et al. 1999, Peduto et al. 1998, Schug et al. 1992, Grond et al. 1991). Bei Erwachsenen wurde dieser Effekt auch für die Anwendung bei Tumorschmerzen bestätigt (Mercadante et al. 2002b).

Zusätzlich können die Analgetika der verschiedenen Schmerzstufen noch mit Adjuvantien kombiniert werden. Sie sind in der Kinderonkologie jedoch nur selten indiziert. Ihr Einsatz wird beim Hinzukommen von Symptomen wie Schlaflosigkeit, Angst oder speziellen Schmerzsyndromen (neuropathische Schmerzen, Knochenschmerzen) notwendig. Zu den Adjuvantien zählen unter anderem Antikonvulsiva, Biphosphonate, Glukokortikoide, trizyklische Antidepressiva und Neuroleptika.

Die Anwendung des WHO-Stufenschemas hängt von der Schmerzstärke ab, die das Kind angibt. Sie soll nicht in dem Sinne verstanden werden, dass das Kind Stufe für Stufe überwinden und dabei unnötige Schmerzerfahrungen machen muss. Wenn bei anfänglich mittelstarken Schmerzen eine rasche Progredienz zu starken Schmerzen absehbar ist, soll nach den Empfehlungen die Therapie direkt mit starken Opioiden begonnen werden (WHO 1998).

2.3.1. Saure antiphlogistische antipyretische Analgetika

Zu dieser Gruppe gehören z.B. die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure, Diclofenac oder Naproxen. Sie besitzen eine analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkkomponente. Diese Medikamente sind in der Lage, die Bildung von Prostaglandinen aus Arachnidonsäure durch Hemmung des Enzyms Cyklooxygenase zu unterdrücken. Prostaglandine sollen zusammen mit anderen Entzündungsmediatoren zu der Entstehung der klassischen Symptome einer Entzündung („*rubor, calor, tumor, dolor et functio laesa*“) beitragen. Sie steigern die Schmerzempfindlichkeit, sind selber aber nicht schmerzauslösend. So gilt es heute als gesichert, dass NSAR eine Normalisierung einer erhöhten Empfindlichkeit von Nozizeptoren im geschädigten Gewebe bewirken können (Brune 2000). Als Nebenwirkung kann es durch eine Hemmung der Thrombozytenfunktion und eine damit erhöhte Blutungsneigung zu Störungen im Magen-Darmtrakt kommen, von leichten passageren Blutverlusten bis hin zu schweren lebensbedrohlichen Blutungen (Laporte et al. 1991). Als Folge der Prostaglandinsynthesehemmung und der daraufhin gesteigerten Leukotrienbildung kann bei Patienten mit chronisch entzündlichen Veränderungen der Haut und Schleimhäute eine pseudoallergische

Reaktion ausgelöst werden, deren Bild einem Asthmaanfall ähnelt. Andere mögliche Nebenwirkungen, die jedoch nur selten vorkommen, sind Blutungen in anderen Organsystemen, schwere Nieren- und Leberschädigungen, Knochenmarksschäden und Hauterkrankungen wie das Lyell-Syndrom oder das Stevens-Johnson-Syndrom. Als besondere Nebenwirkung ist hierbei noch das Reye-Syndrom zu nennen, das im Zusammenhang mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure steht (Agnelli 1991). Hierbei wird in seltenen Fällen eine Hepatoenzephalopathie ausgelöst, wenn Kinder bei viralen Infektionen, wie z.B. mit Varizellen, Acetylsalicylsäure zur Fiebersenkung verabreicht bekommen.

2.3.2. Nichtsaure antipyretische Analgetika

Zu dieser Gruppe gehören z. B. das Anilinderivat Paracetamol und das Phenazonderivat Metamizol. Bei ansonsten vergleichbarer Wirkung findet sich im Gegensatz zu den NSAR bei Paracetamol keine nachweisbare antiphlogistische Wirkkomponente. Bei Metamizol ist diese nur schwach ausgebildet. Durch seine zusätzlichen spasmolytischen Eigenschaften hebt sich Metamizol positiv hervor.

Die Belege für eine Wirkung durch Hemmung der Prostaglandinsynthese sind schwach. Vielmehr besteht die Annahme, dass diese Medikamente ihre Wirkung auf Rückenmarksebene entfalten. In tierexperimentellen Studien konnte für Paracetamol eine zentrale und supraspinale analgetische Wirkung nachgewiesen werden. Der Einfluß auf die Prostaglandinsynthese im Zentralnervensystem wird kontrovers diskutiert (Brune 2000, Flower und Vane 1972, Lanz et al. 1986). Nebenwirkungen von Paracetamol und Metamizol sind bei normaler therapeutischer Dosierung gering (Brune 2000). Bei einer Paracetamolüberdosierung oder einer vorgeschädigten Leber können vermehrt toxische Metabolite entstehen, die dann mit Hilfe von Glutathion abgebaut werden müssen. Kann dies nicht im ausreichenden Maße geschehen, kommt es zur Leberzellzerstörung. Der Gebrauch von Metamizol kann in seltenen Fällen zu Agranulozytose (Levy et al. 1993), schweren allergischen Hauterkrankungen (Lyell-Syndrom) und lebensgefährlichen Blutdruckabfällen mit Schocksymptomatik führen. Bei hohen Dosen können zudem pseudoallergische Reaktionen auftreten.

2.3.3. Opioide

Opioid ist ein Sammelbegriff für natürliche oder synthetische Substanzen mit morphinartigen Eigenschaften. Sie haben eine spinale, supraspinale und auch eine peripher analgetische Wirkung. Es gibt bezogen auf den μ -Rezeptor agonistische, antagonistische und gemischt agonistisch-antagonistische Opioide. Morphin, Fentanyl und Tramadol wirken z.B. agonistisch, Burphrenorphin ist ein gemischter Agonist-Antagonist, und Naloxon wirkt am μ -Rezeptor antagonistisch. Der μ -Rezeptor vermittelt eine analgetische und atemdepressive Wirkung, die sich bislang noch nicht trennen lässt, und die dafür verantwortlich ist, dass agonistisch wirkende Opioide wie Morphin und Fentanyl beide Eigenschaften innehaben. Der Vorteil von gemischten antagonistischen-agonistischen Opioiden wie Burphrenorphin ist zwar die geringere Atemdepression, doch als Nachteil wirkt sich der Ceilingeffekt aus: hierbei lässt sich durch weitere Dosiserhöhung keine Steigerung der Analgesie erzielen. Die Ausbildung einer maximalen Analgesie wird verhindert, weil sich in steigenden Dosen ein Antagonismus an den μ -Rezeptoren ausbildet.

Zusätzlich unterscheiden sich die Opioide in ihrer analgetischen Wirkstärke, die im Verhältnis zu Morphin ausgedrückt wird: Tramadol ist z.B. weniger potent als Morphin, weswegen höhere Dosen zur Erzielung des gleichen Effekts eingesetzt werden. Fentanyl muss aufgrund der größeren Wirkstärke bezogen auf Masse viel niedriger dosiert werden als Morphin (Jage und Jurna 2000).

Morphin ist das für die Kinderonkologie am besten erforschte Medikament. Studien aus der postoperativen Schmerztherapie bei Kindern stufen es trotz seiner Nebenwirkungen als sicher und effektiv ein (Berde und Sethna 2002, Esmail et al. 1999). Seine Clearance erreicht in den ersten 2-6 Monaten Werte wie bei Erwachsenen; ab dem 5. bis 6. Lebensjahr befindet sich die gesamte Pharmakokinetik von Morphin auf Erwachsenenenniveau (Nahata et al. 1985). Die Halbwertszeit liegt bei 2 Stunden. Bei Neugeborenen kann es zu einer Akkumulation von Morphinmetaboliten kommen, weil die Nierenfunktion noch nicht voll ausgebildet ist. Dies ist für die vorliegende Arbeit jedoch nicht relevant, da keine Neugeborenen mit einbezogen waren. Das Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit ist niedrig, wenn Opioide bei Kindern gegen Schmerzen eingesetzt werden (Berde und Sethna 2002).

Während der Behandlung mit Opioiden treten sehr oft typische opioidinduzierte Nebenwirkungen auf. Diese stellen häufig einen limitierenden Faktor für die Behandlung mit Opioiden dar, weil durch die teilweise gravierenden Nebenwirkungen eine unter Umständen erforderliche Dosissteigerung bei anhaltenden Schmerzen nur schwierig oder ganz unmöglich ist. Da Kinder häufig nicht von sich aus Auskunft über die Nebenwirkungen der medikamentösen Schmerztherapie geben, sollten diese unbedingt regelmäßig erfragt werden. Oft entwickeln sich Nebenwirkungen innerhalb der ersten Woche. Können die unerwünschten Nebenwirkungen durch adjuvante Medikamente nicht reduziert werden, muss der Wechsel auf ein anderes Opioid in Betracht gezogen werden.

Zu den häufigsten opioidinduzierten Nebenwirkungen zählen Obstipation, Übelkeit und Erbrechen, Juckreiz, Harnverhalt und Sedierung. Die Obstipation als häufigste und klinisch relevanteste Nebenwirkung bessert sich im Verlauf meist nicht spontan und muss prophylaktisch behandelt werden (Meissner et al. 2000, AmericanPainSociety 1999).

3. Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen des Projektes STOP (**S**chmerz-**T**herapie **i**n der **O**nkologischen **P**ädiatrie). STOP ist eine Initiative der Qualitätsoptimierungsgruppe der „Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ (GPOH), die sich eine Optimierung der Schmerztherapie in der Kinderonkologie in Deutschland zum Ziel gesetzt hat.

Grundlage der vorliegenden Arbeit sind im Rahmen des STOP-Projektes in den Jahren 1999-2000 prospektiv generierte Daten zur medikamentösen Schmerztherapie an 8 onkologischen Abteilungen deutscher Kinderkliniken.

Ziel der vorliegenden Arbeit war zum einen, eine Übersicht über Prävalenz und Ätiologie von Schmerzen in der Kinderonkologie sowie über den gegenwärtigen Status quo der medikamentösen Schmerztherapie samt Nebenwirkungen zu erstellen, da bis zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Daten zu diesem Thema vorliegen. Für die Analyse wurden die Daten in vier Kategorien gepoolt und die entsprechend zu beantwortenden Fragen formuliert:

Kategorie Patientenkollektiv (Kapitel 5.1)

– Welche Patienten leiden an Schmerzen?

Deskriptiv werden hier Altersstruktur, Gewichtsverteilung und Grundkrankheiten der Patienten sowie die Dauer der Schmerztherapie beschrieben.

Kategorie Schmerzanamnese (Kapitel 5.2)

- Wie lassen sich die Schmerzen charakterisieren?

Durch Auswertung der Daten hinsichtlich Schmerzcharakter, -ursachen, zeitlicher Charakteristik der Schmerzen sowie Schmerzlokalisierung sollen hiermit Aspekte zu Ätiologie und Klinik von Schmerzen in der pädiatrischen Onkologie aufgezeigt werden.

Kategorie Schmerzmedikation (Kapitel 5.3)

- Nach welcher Schmerzstufe wird am häufigsten therapiert?

- Wie häufig fanden Wechsel von einer Schmerzstufe auf die andere statt?

- Fanden die Wechsel rechtzeitig statt?

Um herauszufinden, inwiefern das WHO-Stufenschema bei den durchgeführten Schmerztherapien umgesetzt wurde, wird in diesem Kapitel zunächst eine Klassifikation der erfassten Medikationen nach der Einteilung des WHO-Stufenschemas vorgenommen. Durch nähere Betrachtung der WHO-Stufenwechsel innerhalb eines Schmerztherapiezyklus erfolgt schließlich eine Verlaufsbeschreibung und Qualitätsbeurteilung der Therapien.

- *Welche Schmerzmedikamente wurden verwendet?*

- *Entspricht der Einsatz der Schmerzmedikation weitestgehend den WHO-*

- Empfehlungen für die medikamentöse Schmerztherapie in der Kinderonkologie ?*

Abschließend werden die verwendeten Medikationen aller drei WHO-Stufen dahingehend analysiert, ob sie in sinnvollen Kombinationen und Dosierungen verwendet werden. Von Interesse ist auch, welche Medikamente am häufigsten eingesetzt werden.

Kategorie Nebenwirkungen (Kapitel 5.4)

- *Wie häufig sind opioidinduzierte Nebenwirkungen?*

Durch eine Analyse der täglich dokumentierten Nebenwirkungen werden die Häufigkeiten der unterschiedlichen Nebenwirkungen der Opioidtherapie und eventuelle Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen im Vergleich der WHO-Schmerzstufe 2 zur WHO-Schmerzstufe 3 aufgezeigt. Außerdem werden Unterschiede in der Intensität der dokumentierten Nebenwirkungen je nach WHO-Stufe erfasst.

Folgenden Fragestellungen wurde darüber hinaus gezielt nachgegangen:

- *Wie sieht die Prävalenz von Durchbruchsschmerzen aus und wie werden diese medikamentös behandelt?*

Es wurde bereits auf den Schmerztyp Schmerz mit aufgesetzten Attacken (Durchbruchschmerz) und dessen schwierige Therapie hingewiesen. Aus diesem Grund wurden die Daten hinsichtlich dieses Schmerztyps in Kapitel 5.5 sondiert, um Prävalenz und Therapie des Durchbruchschmerzes an den teilnehmenden Kliniken ermitteln zu können.

- Ist die Kombinationsgabe von Nichtopioidanalgetika und Opioidanalgetika gegenüber einer Monotherapie von Vorteil?

Da ein morphinsparender Effekt bei zusätzlicher Gabe von Nichtopioidanalgetika beschrieben wurde, wird im Kapitel 5.6 gezielt die Monoopioidtherapie mit der Kombinationstherapie verglichen. Die Höhe der Analgetikadosierung, die Schmerzstärke und die Häufigkeit der auftretenden Nebenwirkungen zwischen beiden Gruppen sollen analysiert werden.

4. Methodik

4.1. Datenerfassung und Patientenkollektiv

Für die Bundesrepublik Deutschland hat sich die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie zum Ziel gesetzt, den Status quo der kinderonkologischen Schmerztherapie zu eruieren und optimieren. Dazu initiierte sie das bundesdeutsche Qualitätsmanagementprojekt STOP (*Schmerz-Therapie in der Onkologischen Pädiatrie*), unterstützt durch die Deutsche Leukämie Forschungshilfe, Bonn, in Kooperation mit der Münchner Elternstiftung Lichtblicke für schwerkranke und krebskranke Kinder sowie der Mundipharma GmbH, Limburg und unter der wissenschaftlichen Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr.med B. Zernikow, Datteln.

Das Projekt STOP hatte zum Ziel, die Schmerztherapie in der Kinderonkologie durch Umsetzung praxisnaher Forschungsergebnisse zu optimieren und damit beizutragen, Schmerzerfahrungen bei Kindern mit Krebs auf ein Minimum zu reduzieren.

In einem ersten Schritt wurde der Stand der Schmerztherapie in Deutschland durch eine landesweite Fragebogenaktion an allen Kinderonkologien erhoben. Hier konnten bedeutende Defizite nachgewiesen werden (Zernikow 2000, Zernikow 2001):

- zu seltene regelmäßige Schmerzmessungen
- keine schriftlichen Standards für die Schmerztherapie bei schmerzhaften Eingriffen
- Wissenslücken hinsichtlich der Behandlung neuropathischer Schmerzen
- insbesondere bei Pflegekräften zu Unrecht Annahme eines hohen Suchtpotenzials bei der Schmerztherapie mit Opioiden
- problematische Schmerztherapie während der Lebensendphase

In einem zweiten Schritt wurden auf Grundlage der WHO-Empfehlungen die „GPOH-Empfehlungen zur praktischen Schmerztherapie“ erstellt, an alle kinderonkologisch tätigen Kliniken Deutschlands versandt und allen Interessierten zugänglich gemacht. Darüber hinaus konnten kostenlos kindgerechte Schmerzmesskarten und -dokumentationsbögen angefordert werden.

In einem dritten Schritt entschlossen sich schließlich 9 kinderonkologische Abteilungen zur Teilnahme an einem Qualitätsoptimierungs-Programm. Im Rahmen dessen wurde im Zeitraum von Juni 1999 bis Dezember 2000 die Schmerztherapie von 224 Kindern mittels eines eigens dafür entwickelten Schmerztherapie-Dokumentationsbogens prospektiv evaluiert. Folgende 9 Kinderkliniken nahmen am STOP-Projekt teil (in alphabetischer Reihenfolge):

- Kinderklinik der KA Gilead gGmbH, v. Bodelschwingsche Anstalten Bethel, Bielefeld
- Universitätsklinik - Zentrum für Kinderheilkunde, Bonn
- Universitätsklinikum Düsseldorf – Zentrum für Kinderheilkunde
- Universitätsklinikum Eppendorf – Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg
- Universität zu Köln – Klinik und Poliklinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Köln
- Medizinische Universität Lübeck – Klinik für Pädiatrie
- Universitäts-Kinderklinik und Poliklinik, Würzburg
- Vestische Kinderklinik, Datteln – Universität Witten/Herdecke
- Kinderklinik der Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken, Wiesbaden

Nachdem die Kliniken im Vorfeld Fachinformationen über allgemeine Schmerztherapie erhalten hatten und in die Handhabung der Schmerztherapie-Dokumentationsbögen zur Datenerfassung detailliert eingeführt wurden, fanden im Verlauf des Projektes konkrete Qualitätsmanagementmaßnahmen und -fortbildungen statt, deren Themen von den Kliniken selbst bestimmt werden konnten. Halbjährlich erfolgten Rückmeldungen an die Kliniken über Stärken und Schwächen der jeweils praktizierten Schmerztherapie in Form eines Skripts oder Posters, das auf der Station aufgehängt werden konnte.

Die Daten einer Klinik (Universitätskinderklinik Düsseldorf) wurden jedoch von der Auswertung ausgeschlossen, weil diese erst zu einem späteren Zeitpunkt zu dem Projekt dazugestoßen ist; insgesamt flossen also die Daten von 8 Kliniken in die vorliegende Auswertung ein.

In die Studie eingeschlossen wurden alle Kinder von 0-18 Jahren, die an einer onkologischen Grunderkrankung litten und im Verlauf ihres stationären Aufenthalts so starke Schmerzen bekamen, dass eine schmerztherapeutische Behandlung notwendig war. Ausgeschlossen wurden Schmerzdokumentationen von Kindern mit anderen schmerzhaften nicht-onkologischen Krankheiten, z.B. Migräne oder Sichelzellanämie.

4.2. Der Schmerztherapie-Dokumentationsbogen

In Form eines 2-seitigen Durchschreibesatzes notierten die teilnehmenden Kliniken neben Patientenangaben alle Schmerztherapien samt Nebenwirkungen und Schmerzwerten täglich auf speziellen Schmerztherapie-Dokumentationsbögen. Diese Bögen wurden eigens von der Vestischen Kinderklinik Datteln für die Bedürfnisse der Dokumentation einer Schmerztherapie im Bereich der pädiatrischen Schmerztherapie entwickelt und waren Bestandteil der GPOH-Empfehlungen zur praktischen Schmerztherapie (Zernikow 1999). Dem Bogen beigelegt waren auch eine Schmerzmesskarte und eine Gebrauchsanweisung für die Dokumentation (siehe Anhang). Die Durchschriften wurden an den Projektleiter Herrn Priv.-Doz. Dr. med. B. Zernikow, Datteln, weitergereicht.

Für Kinder, die unter therapiebedürftigen Schmerzen litten, legte das Pflegepersonal einen Schmerztherapie-Dokumentationsbogen an, der bis zum Eintritt einer stabil niedrigen Schmerzsituation weitergeführt wurde. Als niedrig definiert wurde ein Schmerzwert gleich oder kleiner 2 auf einer Skala von 1-10.

Ein zusammenhängender Bogen mit einer für jedes Kind unterschiedlichen Anzahl aufeinander folgender dokumentierter Therapietage -abhängig von der Dauer der Schmerzen- sei hier definiert als "Schmerzzyklus". In der Mehrzahl der Fälle ging für jedes Kind ein Schmerzzyklus in die Studie ein. Da sechs Kinder in der Dokumentationszeit mehr als einen Krankenhausaufenthalt hinter sich gebracht hatten, wurden von ihnen mehrere Schmerzzyklen in die Berechnung einbezogen.

Auf dem Schmerztherapie-Dokumentationsbogen konnten Angaben zu folgenden Aspekten der Schmerztherapie gemacht werden: Schmerzanamnese, Schmerzmedikamente, Schmerzwerte und Nebenwirkungen. Im folgenden werden die einzelnen Punkte kurz vorgestellt, wobei insbesondere auf die Verarbeitung der gewonnenen Daten eingegangen wird.

4.2.1. Schmerzanamnese

Die Schmerzanamnese wurde einmal zu Beginn eines jeden Schmerzzyklus ausgefüllt. Neben unterschiedlichen Angaben zum Schmerz wie Ursache oder Symptomatik konnten hier auch Angaben zu Gewicht, Geburtsdatum und Größe eingetragen werden.

4.2.1.1. Schmerzlokalisation und Diagnosen

Für die Kategorien Schmerzlokalisation und Diagnosen bestehen im Anamnesebogen keine Vorgaben, so dass die Dokumentierenden diese Felder als Freitext ausfüllen mussten. In der Auswertung wurden diese Kategorien mithilfe einheitlicher Oberbegriffe in Tabellenform zusammengefasst, die im Rahmen einer Pilotauswertung generiert wurden.

4.2.1.2. Zeitliche Charakteristik, Schmerzursachen und Schmerzcharakter

Wichtige Antwortkategorien für Schmerzursachen bei Kindern waren auf dem Dokumentationsbogen vorgegeben und konnten angekreuzt werden. Gleiches gilt für die Zeitliche Charakteristik des Schmerzes und den Charakter kindlichen Schmerzes. Mehrfachantworten waren hierbei möglich. Die Verteilung dieser Kategorien wurde für alle Kliniken gemeinsam tabellarisch dargestellt.

4.2.2. Schmerz- und Begleitmedikation

Die Schmerzmedikamente und deren Dosierung konnten jeden Tag in die dafür vorgesehenen Felder eingetragen werden. Neben einem Feld für die Basisschmerzmedikation existierte noch ein Feld für eventuelle Bedarfs- und Begleitmedikation. Hierzu zählen beispielsweise Laxantien oder Antiemetika.

4.2.2.1. Umrechnung der Nichtopioidanalgetika in Äquivalenzdosierungen

Um die Dosierungen der Nichtopioidanalgetika besser vergleichen zu können, wurden sie in die *Paracetamoläquivalenzdosis per os (po) pro Tag in mg* umgerechnet. Die Umrechnungsfaktoren basieren auf empfohlenen Dosierungen bei therapie- und tumorassoziierten Schmerzen bei Kindern (Zernikow 2005):

1 mg Paracetamol per os ist analgetisch äquivalent zu

1 mg Metamizol iv oder po	1,5 mg Paracetamol rektal
1 mg Aspirin iv oder po	0,5 mg Ibuprofen iv, po oder rectal
0,05 mg Diclofenac iv oder po	0,07 mg Diclofenac rektal
0,17 mg Naproxen po	

4.2.2.2. Umrechnung der Opioidanalgetika in Äquivalenzdosissen

Für einen Vergleich der Dosierungen schwacher und starker Opioidanalgetika wurde für jeden Tag die *Morphinäquivalenzdosis intravenös (iv) in mg* berechnet:

1 mg Morphin iv ist analgetisch äquivalent zu

10 mg Tramadol iv oder po	0,03 mg Burphrenorphin iv
10 mg Codein po	10 mg Pethidin iv
3 mg Morphin po	1 mg Piritramid iv
1/300 mg Fentanyl subkutan	0,14 mg Hydromorphon iv

4.2.2.3. Zuordnung zu den WHO-Schmerzstufen

Um die durchgeführten Schmerztherapien auf Grundlage des WHO-Stufensystems klassifizieren zu können, wurde jedem Therapietag und jedem Zyklus die passende WHO-Stufe zugeordnet: Erfolgte die Medikation mit Nichtopioidanalgetika wurde die Schmerztherapie als ‚Therapie gemäß WHO-Stufe 1‘ eingestuft, mit schwachen Opioidanalgetika als ‚Therapie gemäß WHO-Stufe 2‘ und mit starken Opioidanalgetika als ‚Therapie gemäß WHO-Stufe 3‘. Wurden mehrere Schmerzmedikamente gleichzeitig verabreicht, orientierte sich die Einstufung an dem jeweils am höchsten in der Hierarchie der Schmerzleiter stehendem Analgetikum. Diese gewonnene Klassifikation bildet die Grundlage für die Berechnung der Stufenwechsel innerhalb eines Zyklus und pro Zyklus. Besteht ein Zyklus durchgängig aus Tagen mit derselben Schmerzstufe, zählt diese für den ganzen Zyklus.

4.2.2.4. Qualitätsbeurteilung der verwendeten Medikamentenkombinationen

Eine Kombination bestimmter Schmerzmedikamente widerspricht zum einen der Definition des Stufenschemas und ist unter Umständen auch kontraindiziert. Daher wurden für eine Qualitätsbeurteilung der Schmerztherapie die verabreichten Medikationen näher untersucht und in *sinnvolle* und *weniger sinnvolle* klassifiziert. Die Kombination von Nichtopioidanalgetika mit ähnlichem Wirkmechanismus verspricht keine Verstärkung der Analgesie, die Nebenwirkungen hingegen können sich potenzieren. Als relativ unbedenklich ist jedoch eine Kombination von Paracetamol und Metamizol einzustufen, da keine wesentlichen Interaktionen zu befürchten sind und die Wirkungsdauer nahezu gleich ist (additive analgetische

Wirkung) (Zenz M. 2000). Neben den klassischen Monotherapien mit den Substanzklassen der WHO-Stufe 1 wurde daher die Kombination von Paracetamol und Metamizol als die einzig sinnvolle gewertet. Für die Klassifikation der Schmerzmedikationen nach WHO-Stufe 2 wurde analog wie für die WHO-Stufe 1 verfahren, da fast ausschließlich als niedrigpotentes Opioid Tramadol zum Einsatz kam und somit nur die Kombination mit Nichtopioidanalgetika variierte. Für eine Einteilung der Medikationen nach WHO-Stufe 3 wurden alle Opioid-Kombinationen als wenig sinnvoll gewertet, da Opioidkombinationen zum einen der Definition des Stufenschemas widersprechen und sich weder pharmakologisch noch durch Studien begründen lassen. So kommt es bei der Kombination mehrerer Opioide häufig zu einer Potenzierung der Nebenwirkung, nicht aber zu einer Intensivierung der Analgesie (Zernikow 2005). Außerdem kann durch die Gabe eines partiellen μ -Rezeptor-Agonisten bei einem mit starken Opioiden vorbehandelten Patienten durch Verdrängungsmechanismen am Rezeptor zur gegenseitigen Abschwächung bis Aufhebung der Wirkung kommen (Zenz M. 2000).

4.2.3. Schmerzwerte

Die Schmerzwerte konnten täglich dokumentiert werden, wobei zwei unterschiedliche Verfahren zur Schmerzmessung und Dokumentation zum Einsatz kamen. Eine Gebrauchsanweisung auf der Rückseite des Schmerztherapiedokumentationsbogens diente dem Pflegepersonal hierfür als Anleitung.

Schmerzen von Kindern unter zweieinhalb Jahren wurden durch Fremdbeurteilung auf Grundlage des Verhaltens des Kindes erfasst und konnten auf einer numerischen Analogskala (0-10) dokumentiert werden. Kinder über zweieinhalb Jahre beurteilten ihre Schmerzen an Hand einer Gesichterskala mit 6 Smilies vom lachenden bis zum weinenden Gesicht selbst. Da zwischen den beiden Skalen eine gute Korrelation besteht, wurde die numerische Analogskala auf die Gesichterskala (1-6) übertragen.

4.2.4. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen konnten jeden Tag als nicht vorhanden, mittelstark und stark klassifiziert werden. An einigen Tagen lagen keine Aufzeichnungen vor, so dass die Nebenwirkungen in Prozent der Tage, an denen sie dokumentiert wurden, dargestellt sind.

4.3. Datenverarbeitung und Statistik

Die Daten wurden in Microsoft® Excel® eingegeben und weiter verarbeitet. Die Verteilung der Behandlungszyklen und Schmerzqualitäten, die Einteilungen nach der WHO-Schmerzleiter sowie die Medikamentenkombinationen und Verteilungen wurden rein deskriptiv beschrieben.

Für das Aufzeigen der Unterschiede zwischen Dosierungen, Schmerzwerten und Nebenwirkungen wurden der Mann-Whitney-U-Test (zweiseitiger Test) und der Chi-Quadrat-Test angewendet. Hierfür wurde die Version 10.0.7 SPSS® für Windows benutzt. Ein $p \leq 0.05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

5. Ergebnisse

5.1. Patientenkollektiv

An den 8 Kliniken wurden insgesamt 347 Schmerzzyklen dokumentiert, wobei von jeder Klinik jeweils eine unterschiedliche Anzahl an dokumentierten Schmerzzyklen in die Bewertung einging (Tabelle 5.1.1). Die Dokumentationsdauer betrug insgesamt 2265 Therapietage, verteilt auf 347 einzelne Behandlungszyklen bei 224 Patienten (Tabelle 5.1.2).

Das mediane Alter der Patienten betrug 9 Jahre (Range: 0.2 – 18 Jahre), wobei 44 % der Patienten unter 7 Jahre alt waren (Tabelle 5.1.3). Das mediane Gewicht betrug 30 kg (Range: 4.5 – 103 kg), wobei 53% der Patienten unter 30 kg wogen (Tabelle 5.1.4). Leukämie zählte mit einem Anteil von 41% zu den häufigsten Grunderkrankungen (Tabelle 5.1.5).

teilnehmende Kliniken	Anzahl dokumentierter Schmerzzyklen
Kinderklinik Bielefeld	13
Universitätsklinik Bonn	95
Universitätsklinik Eppendorf, Hamburg	17
Universitätsklinik Köln	88
Universitätsklinik Lübeck	9
Universitätsklinik Würzburg	44
Vestische Kinderklinik, Datteln	73
Kinderklinik Wiesbaden	8

Tabelle (5.1.1): Anzahl dokumentierter Schmerzzyklen je nach Klinik

n-Kinder	Zyklen pro Kind	Summe der Zyklusdauer in Tagen
155	1	926
48	2	660
15	3	318
6	4	217
3	5	92
1	6	52
Summe: 224		2265

Tabelle (5.1.2): Zyklusverteilung gesamt

Alter in Jahren	n-Kinder	Prozent (%)
0-3	35	16
4-7	63	28
>7	126	63
Summe:	224	100

Tabelle (5.1.3): Altersstruktur der Patienten

Mittelwert / Median: 8,87 / 9,00 Jahre; Range: 0.2 Jahre - 18 Jahre; Standardabweichung: 4,6 Jahre

Gewicht in kg	n-Kinder	Prozent (%)
0-20	64	29
21-30	55	25
>30	105	47
Summe:	224	100

Tabelle (5.1.4): Gewichtsverteilung der Patienten

Mittelwert / Median: 35,2 /30 kg; Range: 4,5 kg - 103 kg; Standardabweichung: 19,2 kg

Diagnosen	Anzahl	Prozent (%)
Hirntumoren	39	17
Rezidiv	9	4
Leukämien	73	33
Rezidiv	17	8
Solide Tumoren	24	11
Rezidiv	3	1
Andere:	23	10
Keine Angabe:	36	16
Summe:	224	100

Tabelle (5.1.5): Grunderkrankungen der Patienten

5.2. Schmerzanamnese

Am häufigsten, und zwar in 56 % aller Fälle, wurden therapiebedürftige Schmerzen durch Nebenwirkungen von Chemotherapien induziert. Der Tumor selbst war nur in 21 % der Fälle für Schmerzen ursächlich (Tabelle 5.2.1).

In 42% der Fälle litten die Patienten an andauernden Schmerzen, in 37% der Fälle an andauernden Schmerzen *mit* aufgesetzten Attacken, dem sogenannten Durchbruchsschmerz (Tabelle 5.2.2). Häufigste Lokalisation des Schmerzes war die Kopfgregion (Tabelle 5.2.3). Meistens wurde der Schmerz als dumpf oder spitz, stechend beschrieben (Tabelle 5.2.4).

Schmerzursache (n=246)	Prozent (%)
Postoperativ, posttraumatisch	11
Entzündlich	13
Tumorbedingt	21
Strahlenbedingt	4
Chemotherapiebedingt	56
Andere:	10

Tabelle (5.2.1): Schmerzursachen, Mehrfachnennungen waren möglich

Zeitliche Charakteristik (n=228)	Prozent (%)
Nicht abgeklärt	2
Einzelperiode	21
Dauernd	42
Dauernd mit aufgesetzten Attacken	37
Wiederholt ohne Rhythmik	4
Nur bei körperlicher oder seelischer Belastung	6
Andere	4

Tabelle (5.2.2): zeitliche Schmerzcharakteristik, Mehrfachnennungen waren möglich

Schmerzlokalisierung (n=277)	Prozent (%)
Kopf	48
Rumpf	37
Extremität	15
Gesamt	100

Tabelle (5.2.3): Schmerzlokalisierung, Mehrfachnennungen waren möglich

Schmerzcharakter (n=173)	Prozent (%)
Dumpf	37
Spitz, stechend	22
Einschießend	13
Pulsierend	20
Brennend	17
Krampf, kolikartig	19
Andere	7

Tabelle (5.2.4): Schmerzcharakter, Mehrfachnennungen waren möglich

5.3. Schmerzmedikation

5.3.1. Zuordnung zum WHO-Stufenschema, Therapiedauer und Stufenwechsel

Bei 248 Zyklen (74%) erfolgte die Schmerztherapie nach *einer* der drei WHO-Stufen. Ein Wechsel während der Therapie in eine höhere oder niedrigere Stufe war also in den meisten Fällen nicht erforderlich. Die Auswertung hinsichtlich der Häufigkeit eines Stufenwechsels ergab, dass bei 72 Zyklen (22 %) die WHO-Stufe gewechselt wurde: in 53 Zyklen wurde die WHO-Stufe einmal gewechselt, in 9 Zyklen zweimal und in 10 Zyklen dreimal oder mehrfach (Tabelle 5.3.1).

Starke Opioide (WHO-3) wurden in mehr als 50% aller dokumentierten Behandlungstage verabreicht (Tabelle 5.3.2).

WHO-Stufe	n-Zyklen	Prozent (%)
1	47	14
2	70	21
3	131	39
1 und 2 innerhalb eines Zyklus	16	5
1 und 3 innerhalb eines Zyklus	19	6
2 und 3 innerhalb eines Zyklus	32	10
1,2 und 3 innerhalb eines Zyklus	8	2
0*	10	3
Gesamt	333	100
Anzahl der WHO-Stufenwechsel innerhalb eines einzelnen Behandlungszyklus	n-Zyklen	Prozent (%)
1	53	74
2	9	12
3	7	10
4 - 7	3	4
Gesamt	72	100

Tabelle(5.3.1): Klassifikation der durchgeführten Schmerztherapien nach dem WHO-Stufenschema auf Grundlage der verabreichten Medikamente sowie Auflistung der Anzahl der WHO-Stufenwechsel innerhalb eines Zyklus.

* in diesen Zyklen wurden keine klassischen Medikamente zur Schmerztherapie verwendet

WHO-Stufe	n-Tage	Prozent (%)
1	268	12
2	535	24
3	1179	52
0 *	283	13
Gesamt	2265	100

Tabelle(5.3.2): Therapiedauer (in Tagen) der WHO-Stufen

* in diesen Zyklen wurden keine klassischen Medikamente zur Schmerztherapie verwendet

Eine nähere Analyse der 75 Zyklen mit Stufenwechsel ergab, dass es deutlich mehr Aufwärts- als Abwärtswechsel gab. Die ermittelten Mediane der entsprechenden Tagesschmerzwerte 24 Stunden vor und nach jedem Wechsel unterschieden sich nicht signifikant (Tabelle 5.3.3).

Art des Wechsels	Anzahl der Wechsel	Tagesschmerzwert (Median) 24 h <i>vor</i> dem Stufenwechsel	Tagesschmerzwert (Median) 24 h <i>nach</i> dem Stufenwechsel
Aufwärtswechsel			
WHO 1 auf 2	21	2,3	3,2
WHO 2 auf 3	38	3,0	3,0
WHO 1 auf 3	18	2,8	2,7
Gesamt	77		
Abwärtswechsel			
WHO 2 auf 1	16	3,0	2,0
WHO 3 auf 2	11	2,8	2,6
WHO 3 auf 1	14	2,0	1,5
Gesamt	41		

Tabelle (5.3.3): Analyse der Zyklen mit erfolgtem Stufenwechsel: Angegeben sind die Anzahl der jeweiligen WHO-Stufenwechsel sowie der ermittelte Median der dokumentierten Tagesschmerzwerte (Skala 1-6) *vor* und *nach* einem Stufenwechsel. Eine statistische Analyse (Mann-Whitney-U-Test) ergab keine signifikanten Unterschiede der Mediane der Tagesschmerzwerte *vor* und *nach* einem Stufenwechsel.

5.3.2. Präparate, Dosierungen und Kombinationen

5.3.2.1. WHO-Stufe 1

Metamizol wurde als Medikament der WHO-Stufe 1 mit Abstand am häufigsten eingesetzt, nämlich an 50% aller Behandlungstage der WHO-Stufe 1. Paracetamol war mit einem Anteil von 22% Mittel der zweiten Wahl. Eine (sinnvolle) Kombination der beiden Medikamente erfolgte an 12% aller Tage. Andere Medikamente wie beispielsweise NSAR wurden - ebenso wie weniger sinnvolle Kombinationen - nur selten verabreicht (Tabelle 5.3.4).

Ein Vergleich der Analgetikadosen aller als sinnvoll gewerteten Medikationen der WHO-Stufe 1 mittels Paracetamoläquivalenzdosis zeigt, dass die nichtsteroidalen Antirheumatika signifikant höher dosiert wurden als alle anderen Nichtopioidanalgetika: so beträgt die mittlere Dosis von Paracetamol in etwa nur die

Hälfte der Dosis der nichtsteroidalen Antirheumatika und liegt somit signifikant unter den Dosierungen der anderen Medikamente der WHO-Stufe 1 (Tabelle 5.3.5).

Ein Vergleich der Paracetamoläquivalenzdosen der drei WHO-Stufen zeigt, dass Nichtopioidanalgetika bei alleiniger Gabe (WHO-Stufe 1) signifikant niedriger dosiert wurden als wenn sie in Kombination mit starken Opioiden verabreicht wurden (WHO-Stufe 3) (Tabelle 5.3.6).

Medikation	n-Tage	prozentualer Anteil aller WHO-Stufe 1 Therapietage	prozentualer Anteil aller Therapietage (WHO-Stufen 1-3)
Sinnvoll			
Metamizol mono	134	50	6
Paracetamol mono	60	22	3
Metamizol in Kombination mit Paracetamol	31	12	1
Andere	35	14	1
Weniger sinnvoll			
NSAR in Kombination mit Paracetamol bzw. Metamizol	8	3	0,4
<i>Summe:</i>	268	100	11

Tabelle (5.3.4): Analyse der Medikationen (WHO-Stufe 1) mit Klassifikation der verabreichten Medikationen in sinnvoll und weniger sinnvoll. Angeben sind die Anzahl der Tage sowie der prozentuale Anteil dieser an allen Therapietagen der WHO-Stufe 1 bzw. aller WHO-Stufen, an denen das Medikament bzw. die Kombination verabreicht wurden.

Medikation WHO-Stufe1	- Paracetamoläquivalenzdosis [mg/kg KG, p.o.]				
	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Range</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Metamizol mono	35	40	73	5	77
Paracetamol mono	23	19	73	6	78
Metamizol in Kombination mit Paracetamol	44	37	80	15	94
NSAR mono	54	48	102	12	113
alle Medikationen der WHO-Stufe 1	36	34	109	5	113

Tabelle (5.3.5): Vergleich der Dosierungen der unterschiedlich eingesetzten Nichtopioidanalgetika (WHO-Stufe 1) mittels Paracetamoläquivalenzdosis [mg/kg Körpergewicht, per os]
 Vergleich der medianen Paracetamoläquivalenzdosis (Mann-Whitney-U-Test):
 Metamizol mono vs. PCM mono und NSAR mono: **p < 0.05 ***
 PCM mono vs. Metamizol / PCM Kombi und NSAR mono: **p < 0.05 ***
 Metamizol / PCM Kombi vs. NSAR mono: **p > 0.05 n.s.**

Medikation - Paracetamoläquivalenzdosis [mg/kg KG, p.o.]					
<i>Nichtopioidanalgetika, eingesetzt in ...</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Range</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
WHO-Stufe 1	36	34	109	5	113
WHO-Stufe 2	39	36	129	3	131
WHO-Stufe 3	44	40	250	1	250

Tabelle (5.3.6): Vergleich der eingesetzten Nichtopioidanalgetika-Dosierungen in den jeweiligen WHO-Stufen mittels der Paracetamoläquivalenzdosis (PCM-ÄD) [mg/kg Körpergewicht, per os]
Vergleich der medianen Paracetamoläquivalenzdosen (Mann-Whitney-U-Test)
PCM-ÄD WHO-Stufe 1 vs. PCM-ÄD WHO-Stufe 2 und 3: **p < 0.05 ***

5.3.2.2. WHO-Stufe 2

Sehr oft, nämlich über die Hälfte der dokumentierten Behandlungstage der WHO-Stufe-2, wurde Tramadol alleine als einziges Schmerzmedikament eingesetzt. Auch bei Kombinationen mit Medikamenten der WHO-Stufe 1 ist Tramadol das Mittel der Wahl. Die Verordnung von Codein als schwaches Opioidanalgetikum war mit 1% der Behandlungstage verschwindend gering (Tabelle 5.3.7).

Ein Vergleich der Tramaldosis als Monotherapie mit der verabreichten Tramaldosis in Kombination mit Nichtopioidanalgetika zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Dosierung von Tramadol. (Tabelle 5.3.8).

Medikation	n-Tage	prozentualer Anteil aller WHO-Stufe 2 Therapietage	prozentualer Anteil aller Therapietage (WHO-Stufen 1-3)
Sinnvoll			
Tramadol mono	337	63	15
Tramadol/Metamizol	86	16	4
Tramadol/PCM	74	14	5
Tramadol/ NSAR	14	3	1
Tramadol/PCM/Metamizol	12	2	1
Codein/NSAR	7	1	<1
Weniger sinnvoll			
Tramadol/Metamizol/NSAR	5	1	<1
<i>Summe:</i>	535	100	27

Tabelle (5.3.7): Analyse der Medikationen (WHO-Stufe 2) mit Klassifikation der verabreichten Medikationen in sinnvoll und weniger sinnvoll. Angeben sind die Anzahl der Tage sowie der prozentuale Anteil dieser an allen Therapietagen der WHO-Stufe 2 bzw. aller WHO-Stufen, an denen das Medikament bzw. die Kombination verabreicht wurden.

Medikation WHO-Stufe2 - Morphinäquivalenzdosis [mg/kg KG, iv.]					
	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Range</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Tramadol mono	0,29	0,24	1,54	0,02	1,55
Tramadol kombiniert mit Paracetamol oder Metamizol oder NSAR	0,35	0,26	2,38	0,04	2,41
alle Medikationen der WHO-Stufe 2	0,31	0,24	2,40	0,02	2,41

Tabelle (5.3.8): Vergleich der Dosierungen der unterschiedlich eingesetzten Analgetika (WHO-Stufe 2) mittels Morphinäquivalenzdosis (M-ÄD) [mg/kg Körpergewicht, iv]
Vergleich der medianen M-ÄD (Mann-Whitney-U-Test):
Tramadol mono vs. Tramadol Kombi: $p > 0.05$ n.s.

5.3.2.3. WHO-Stufe 3

Morphin war mit Abstand das am häufigsten verwendete Medikament bei starken Schmerzen: so kam es an mehr als 82% aller Behandlungstage der WHO-Stufe 3 als Mono- oder Kombinationsmedikation zum Einsatz, was einer Verwendung an 42% aller Behandlungstage entspricht. Entsprechend selten wurde auf andere starke Opioide, wie Fentanyl, Burphrenorphin, Pethidin oder Piritramid zurückgegriffen. An nur 5% aller Behandlungstage der WHO-Stufe 3 wurde eine als wenig sinnvoll eingestufte Medikation beobachtet. An 41% aller Behandlungstage der WHO-Stufe 3 wurde ein starkes Opioid mit einem Nichtopioidanalgetikum kombiniert.

Ein Vergleich der Analgetikadosen der WHO-Stufe 3 mittels Morphinäquivalenzdosis zeigt, dass Morphin und Fentanyl in einer signifikant höheren Tagesdosis verabreicht werden als Burphrenorphin und Pethidin (Tabelle 5.3.10).

Medikation	n-Tage	prozentualer Anteil aller WHO-Stufe 3 Therapietage	prozentualer Anteil aller Therapietage (WHO-Stufen 1-3)
Sinnvoll			
Morphin mono	578	49	26
Morphin/Metamizol	207	18	9
Morphin/Paracetamol	85	7	3
Morphin/NASR	91	8	4
Fentanyl mono	44	4	2
Fentanyl/Nichtopioidanalgetika	43	4	2
Burphrenorphin mono	30	3	1
Burphrenorphin/Nichtopioidanalgetika	15	1	1
Pethidin mono	1	<1	<1
Pethidin/Nichtopioidanalgetika	5	<1	<1
Piritramid mono	0	0	0
Piritramid/Nichtopioidanalgetika	17	1	1
<i>Zwischensumme:</i>	<i>1116</i>	<i>95</i>	<i>49</i>
Weniger sinnvoll			
Starkes Opioid mit schwachem Opioid	28	2	1
Starkes Opioid mit starkem Opioid	11	1	1
Opioid mit 2 wenig sinnvoll kombinierten Nichtopioidanalgetika	24	2	1
<i>Zwischensumme:</i>	<i>63</i>	<i>5</i>	<i>3</i>
Summe:	1179	100	52

Tabelle (5.3.9): Analyse der Medikationen (WHO-Stufe 3) mit Klassifikation der verabreichten Medikationen in sinnvoll und weniger sinnvoll. Angeben sind die Anzahl der Tage sowie der prozentuale Anteil dieser an allen Therapietagen der WHO-Stufe 3 bzw. aller WHO-Stufen, an denen das Medikament bzw. die Kombination verabreicht wurden.

Medikation WHO-Stufe 3 - Morphinäquivalenzdosis [mg/kg KG, iv.]					
	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Range</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Morphin	0,80	0,56	10,71	0,01	10,71
Fentanyl	0,60	0,60	1,47	0,17	1,63
Burphrenorphin	0,29	0,25	0,68	0,03	0,71
Pethidin	0,14	0,12	0,38	0,02	0,40
Piritramid	0,54	0,48	0,60	0,28	0,88
alle Medikationen der WHO-Stufe 3	0,76	0,53	10,71	0,01	10,71

Tabelle (5.3.10): Vergleich der Dosierungen der unterschiedlich eingesetzten Analgetika (WHO-Stufe 3) mittels Morphinäquivalenzdosis (M-ÄD) [mg/kg Körpergewicht, iv]

Vergleich der medianen Morphinäquivalenzdosis (Mann-Whitney-U-Test):

Morphin vs. Fentanyl und Piritramid: $p > 0.05$ n.s.

Morphin vs. Burphrenorphin und Pethidin: **$p < 0.05$ ***

Fentanyl vs. Piritramid: $p > 0.05$ n.s.

Fentanyl vs. Burphrenorphin und Pethidin: **$p < 0.05$ ***

Burphrenorphin vs. Pethidin und Piritramid: **$p < 0.05$ ***

Pethidin vs. Piritramid: **$p < 0.05$ ***

5.4. Nebenwirkungen

Ein Vergleich der Häufigkeit von Nebenwirkungen bei der Schmerztherapie mit schwachen Opioidanalgetika (WHO-Stufe 2) und starken Opioidanalgetika (WHO-Stufe 3) zeigt, dass bis auf Erbrechen alle Nebenwirkungen bei einer Schmerzmedikation gemäß WHO-Stufe 3 signifikant häufiger auftraten. Verstopfung stellte mit Abstand die häufigste Nebenwirkung sowohl bei WHO-Stufe 2 als auch bei WHO-Stufe 3 dar (Abbildung 5.4.1).

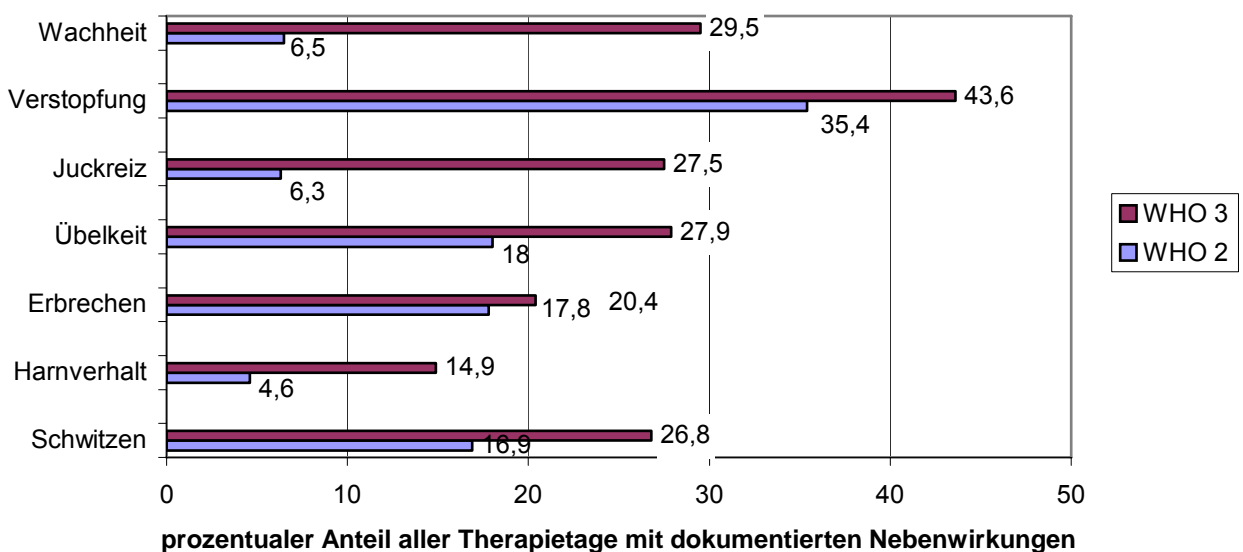


Abbildung (5.4.1): Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Schmerzmedikation gemäß WHO-Stufe 2 und WHO-Stufe 3 (angegeben ist jeweils der prozentuale Anteil aller Therapietage mit dokumentierten Nebenwirkungen). Vergleich der dokumentierten Nebenwirkungen von WHO-Stufe 2 mit WHO-Stufe 3 mittels Chi-Quadrat-Test:

Wachheit:	p=0.000 *
Verstopfung:	p=0.045 *
Juckreiz:	p=0.001 *
Übelkeit:	p=0.001 *
Erbrechen:	p=0.44 n.s.
Harnverhalt:	p=0.001 *
Schwitzen:	p=0.001 *

Unter WHO-3 wurde Verstopfung an 13 % der Therapietage mit dokumentierten Nebenwirkungen am häufigsten als ‚ausgeprägt‘ beschrieben. Jedoch führte sie auch noch unter WHO-2 Medikation am häufigsten zu einer ‚ausgeprägten‘ Beeinträchtigung (11 % der Tage). (Tabelle 5.4.2 und Tabelle 5.4.3)

Medikation gemäß WHO-Stufe 2

Intensität der Nebenwirkungen	Wachheit	Verstopfung	Juckreiz	Übelkeit	Erbrechen	Harnverhalt	Schwitzen
ausgeprägt	1,8	11,3	1,7	6,3	2,3	2,6	1,1
gering	5,7	24,1	4,6	11,7	15,5	2	15,8

Tabelle (5.4.2): Intensität der Nebenwirkungen bei WHO-2 (angegeben ist jeweils der prozentuale Anteil aller Therapietage mit dokumentierten Nebenwirkungen)

Medikation gemäß WHO-Stufe 3

Intensität der Nebenwirkungen	Wachheit	Verstopfung	Juckreiz	Übelkeit	Erbrechen	Harnverhalt	Schwitzen
ausgeprägt	4,8	13,1	6	6	3,4	5,7	5,6
gering	24,7	30,5	21,5	21,9	17	9,2	21,2

Tabelle (5.4.3): Intensität der Nebenwirkungen bei WHO-3 (angegeben ist jeweils der prozentuale Anteil aller Therapietage mit dokumentierten Nebenwirkungen)

5.5. Durchbruchschmerzen

An etwa einem Drittel aller Behandlungstage hatten die Kinder chronische Schmerzen mit aufgesetzten Attacken. Eine Therapie dieser komplizierten Schmerzform erfolgte in nur 28% der Fälle, an über 2/3 dieser Tage wurden folglich keine Bedarfsmedikamente zur Schmerzlinderung verabreicht (Tabelle 5.5.1). Zur Bedarfsmedikation wurden am häufigsten Nichtopioidanalgetika wie Paracetamol, Metamizol oder NSAR verwendet, starke Opioide kamen mit 30% in etwa einem Drittel zum Einsatz, schwache Opioide wurden nur selten verabreicht. (Tabelle 5.5.2).

Durchbruchschmerzen	n- Behandlungstage	prozentualer Anteil, bezogen auf <i>alle</i> Behandlungstage insgesamt	prozentualer Anteil, bezogen auf alle Behandlungstage <i>mit</i> Durchbruchschmerzen
... mit verabreichter Bedarfsmedikation	198	9	28
... ohne verabreichte Bedarfsmedikation	500	22	72
<i>Summe:</i>	<i>698</i>	<i>31</i>	<i>100</i>

Tabelle (5.5.1): Durchbruchschmerzen: Prävalenz und Therapiehäufigkeit

Bedarfsmedikation	n-Behandlungstage	prozentualer Anteil, bezogen auf <i>alle</i> Behandlungstage insgesamt	prozentualer Anteil, bezogen auf alle Behandlungstage <i>mit</i> Durchbruchschmerzen
Nichtopioide	113	5	57
Schwache Opioide	25	4	13
Starke Opioide	60	9	30
<i>Summe:</i>	<i>198</i>	<i>18</i>	<i>100</i>

Tabelle (5.5.2): Verabreichte Bedarfsmedikation bei Durchbruchschmerzen

5.6. Vergleich einer Monotherapie mit Tramadol bzw. Morphin zu einer Kombinationstherapie mit Nichtopioidanalgetika

Wurde Tramadol mit einem Nichtopioidanalgetikum zusammen verabreicht, wurden von den insgesamt sieben dokumentierten Nebenwirkungen Verstopfung, Schwitzen und Übelkeit signifikant häufiger beklagt (Tabelle 5.6.1). Zudem gaben die Kinder unter der Kombinationstherapie signifikant höhere Schmerzwerte an (Tabelle 5.6.2). Hinsichtlich der jeweils ermittelten Morphinäquivalenzdosen für Mono- bzw. Kombinationstherapie konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 5.6.3).

Häufigkeit der Nebenwirkungen unter Mono- und Kombinationstherapie von Tramadol

	<i>Wachheit</i>	<i>Verstopfung</i>	<i>Juckreiz</i>	<i>Übelkeit</i>	<i>Erbrechen</i>	<i>Harnverhalt</i>	<i>Schwitzen</i>
Tramadol mono	6,5%	28,7%	6,4%	14,3%	12,8%	4,2%	12%
Tramadol plus PCM, Metamizol oder NSAR	6,8%	46,6%	6,2%	24,9 %	26,1%	5,6%	25,6%
p =	0.6 n.s.	0.001 *	0.5 n.s.	0.08 n.s.	0.03*	0.84 n.s.	0.001 *

Tabelle (5.6.1): Monotherapie vs. Kombinationstherapie von Tramadol
Vergleich der Häufigkeit von Nebenwirkungen (angegeben ist jeweils der prozentuale Anteil aller Therapietage mit dokumentierten Nebenwirkungen). Vergleich der dokumentierten Nebenwirkungen mittels Chi-Quadrat-Test

Tagesschmerzwerte (Skala 1-6) unter Mono- und Kombinationstherapie von Tramadol

	<i>Median</i>	<i>Range</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	p = 0.001 *
Tramadol mono	2,0	6	1	6	
Tramadol plus PCM, Metamizol oder NSAR	2,8	6	1	6	

Tabelle (5.6.2): Monotherapie vs. Kombinationstherapie von Tramadol
Vergleich des der medianen Tagesschmerzwerte mittels Mann-Whitney-U-Test

Morphinäquivalenztagesdosierungen (mg/kg KG/Tag) bei Mono-/Kombinationstherapie

	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Range</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	p = 0.048 n.s.
Morphinäquivalenzdosis Tramadol mono	0,28	0,24	1,29	0,02	1,30	
Morphinäquivalenzdosis Tramadol plus PCM/Metamizol/NSAR	0,35	0,27	3,00	0,04	2,33	
Morphinäquivalenzdosis Tramadol gesamt	0,31	0,25	2,32	0,02	2,33	

Tabelle (5.6.3): Monotherapie vs. Kombinationstherapie von Tramadol
Vergleich der ermittelten Morphinäquivalenztagesdosierungen mittels Mann-Whitney-U-Test

An den Behandlungstagen, an denen Morphin mit einem Nichtopioidanalgetikum kombiniert wurde, traten die Nebenwirkungen Übelkeit, Harnverhalt und Schwitzen signifikant häufiger auf (Tabelle 5.6.4). Zudem gaben die Kinder unter der Kombinationstherapie signifikant höhere Schmerzwerte an (Tabelle 5.6.5). Die benötigten Morphindosen waren an diesen Tagen signifikant höher (Tabelle 5.6.6).

Häufigkeit der Nebenwirkungen unter Mono- und Kombinationstherapie von Morphin

	<i>Wachheit</i>	<i>Verstopfung</i>	<i>Juckreiz</i>	<i>Übelkeit</i>	<i>Erbrechen</i>	<i>Harnverhalt</i>	<i>Schwitzen</i>
Morphin mono	28,2 %	40,6 %	30,8 %	24,3 %	18,1 %	11,6 %	24,3 %
Morphin plus PCM, Metamizol oder NSAR	33,9 %	49,2%	32,5 %	34,5 %	20,5%	21,6 %	35,5%
p =	0.32 n.s	0.07 n.s.	0.74 n.s.	0.02 *	0.22 n.s.	0.04 *	0.01 *

Tabelle (5.6.4): Monotherapie vs. Kombinationstherapie von Morphin

Vergleich der Häufigkeit von Nebenwirkungen (angegeben ist jeweils der prozentuale Anteil aller Therapietage mit dokumentierten Nebenwirkungen). Vergleich der dokumentierten Nebenwirkungen mittels Chi-Quadrat-Test

Tagesschmerzwerte (Skala 1-6) unter Mono- und Kombinationstherapie von Morphin

	<i>Median</i>	<i>Range</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	p = 0.001 *
Morphin mono	1,6	6	1	6	
Morphin plus PCM, Metamizol oder NSAR	2	6	1	6	

Tabelle (5.6.5): Monotherapie vs. Kombinationstherapie von Morphin

Vergleich des der medianen Tagesschmerzwerte mittels Mann-Whitney-U-Test

Morphinäquivalenztagesdosierungen (mg/kg KG/Tag) bei Mono-/Kombinationstherapie

	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Range</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	p = 0.001 *
Morphin mono	0,71	0,47	10,71	0,01	10,71	
Morphin plus PCM, Metamizol oder NSAR	0,94	0,70	4,87	0,04	4,9	
Äquivalenzdosis Morphin gesamt	0,81	0,56	10,71	0,01	10,71	

Tabelle(5.6.6): Monotherapie vs. Kombinationstherapie von Morphin

Vergleich der ermittelten Morphinäquivalenztagesdosierungen mittels Mann-Whitney-U-Test

6. Diskussion

6.1. Schmerzanamnese

In der Rubrik Schmerzanamnese des Dokumentationsbogens konnten Angaben zu Schmerzcharakter, -lokalisation, -ursache sowie zur zeitlichen Charakteristik des Schmerzes gemacht werden.

6.1.1. Schmerzcharakter

Angaben zum Schmerzcharakter wurden mit n=173 mit Abstand am seltensten dokumentiert (Tabelle 5.2.4). Ursächlich hierfür ist sicherlich, dass eine Charakterisierung des Schmerzes im Gegensatz zu anderen Aspekten der Schmerzanamnese nicht durch Fremdbeobachtung erfolgen kann. Um Schmerzen zu beschreiben, muss eine gewisse Sprachfähigkeit der Kinder entwickelt sein. 17 % der in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten waren jedoch unter 3 Jahre alt. Eine Herleitung des Schmerzcharakters aus der Art der Grunderkrankung kann darüber hinaus vom behandelten Arzt kaum abgeleitet werden, da es in der Praxis Probleme bereitet, die Stärke der Schmerzen zuverlässig anhand der Größe der Gewebeschädigung auszumachen. So können einige Kinder mit einer subtotalen Mukositis verhältnismäßig wenig Schmerzen empfinden, während andere Kinder mit nur kleinen Läsionen im Mundbereich an stärksten Schmerzen leiden. (McGrath et al. 1990, McGrath 1990).

6.1.2. Schmerzursache

In über der Hälfte der Fälle wurden die Schmerzen durch Chemotherapien induziert (Tabelle 5.2.1). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Untersuchungen zur Schmerztherapie in der Kinderonkologie (Ljungman et al. 2006, Mercadante 2004, Elliott et al. 1991, Miser et al. 1987b, Miser et al. 1987a).

Tumorbedingte Schmerzen wurden nur bei jedem fünften Kind als Schmerzursache angegeben (Tabelle 5.2.1). Hierin unterscheiden sich die Ergebnisse deutlich von vergleichbaren Daten aus der Erwachsenenonkologie. Diese zeigten, dass der Tumor selbst durch eine Kompression oder Infiltration schmerzsensibler Strukturen häufigste Schmerzursache im Rahmen maligner Erkrankungen ist (Zech et al. 1995). Dies liegt darin begründet, dass die im Erwachsenenalter häufiger auftretenden soliden Tumore grundsätzlich eine weniger aggressive Therapie fordern als

hämatoonkologische Tumore bei Kindern. Leukämie zählte in der vorliegenden Arbeit mit einem Anteil von 41% zu den häufigsten Grunderkrankungen der Patienten (Tabelle 5.1.5).

Auch wenn durch den Einsatz neuer Chemotherapien die Prognose für die meisten kindlichen Tumore in den letzten Jahren zum Teil erheblich verbessert werden konnte, bedingen diese jedoch schwere toxische Nebenwirkungen und somit eine Zunahme therapieinduzierter Schmerzen (Führer 1999). Eine sehr häufige Nebenwirkung von Chemotherapien ist die Ausbildung einer Entzündung der Mundschleimhaut (Mukositis) (Ljungman et al. 2000). Der Mukositis-Schmerz ist charakterisiert durch einen chronischen Schmerz mit starken aufgesetzten Schmerzattacken (Durchbruchschmerz), die vorwiegend kurz nach dem Aufwachen sowie während der Mundpflege und der Nahrungseinnahme auftreten. Oft hindert der Schmerz die Kinder sogar am Sprechen und Schlucken (Mackie et al. 1991). Bei den eingeschlossenen Patienten wurden Durchbruchschmerzen in 37% der Fälle dokumentiert (Tabelle 5.2.2).

Doch auch durch das Chemotherapeutikum selbst können Schmerzen verursacht werden: so kann z.B. eine intrathekale Chemotherapie eine Arachnoiditis oder meningeale Irritationen verursachen, die zu Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen führen (D'Angio 1983). Nach Injektion eines Chemotherapeutikums in eine periphere Vene kann sich eine Thrombophlebitis entwickeln, begleitet von Nekrosen und Gewebsirritationen. Diese Gewebeschäden mit möglichen konsekutiven Nervenläsionen resultieren in brennenden Schmerzen und verlangen nach dem Einsatz einer effektiven Schmerztherapie, die die Gabe von Opioidanalgetika und Medikamenten gegen neuropatische Schmerzen mit einschließt (Kassner 2000).

6.2. Schmerzmedikation

6.2.1. Zuordnung zum WHO-Stufenschema

Für eine Klassifikation der durchgeführten Schmerztherapie wurde jeder Schmerzyklus der jeweils passenden WHO-Schmerzstufe zugeordnet. Anschließend wurde die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Schmerzstufen sowie eventuelle Stufenwechsel innerhalb eines Schmerzyklus näher untersucht.

Die Anwendung des WHO-Stufenschemas soll dem Patienten schnell und effizient eine Schmerzlinderung verschaffen, die über einen möglichst langen Zeitraum anhalten soll. Da akute starke Schmerzen in der Kinderonkologie die Regel sind,

sollen nach Empfehlung der GPHO frühzeitig starke Opioide verabreicht werden (Zernikow 2005). Dadurch soll die Gabe immer höherer Dosierungen niedrigpotenter Opioidanalgetika bei ansteigenden Schmerzen verhindert werden. Denn Kinder werden durch niedrige Dosierungen eines starken Opioids weniger belastet als durch hohe Dosierungen eines schwachen Opioids, da starke Opioide eine höhere Spezifität besitzen und bei gleicher analgetischer Wirkung weniger Nebenwirkungen induzieren (Zernikow 1999). Ein niedriger Anteil an Stufenwechsel innerhalb eines Behandlungszyklus ist somit erstrebenswert, weil die Kinder die Schmerzleiter dann nicht Stufe für Stufe erklimmen müssen.

Die Auswertung der Schmerztherapien im Rahmen eines Schmerzzyklus zeigte, dass in 74 % der Fälle eine Therapie nach nur *einer* der drei WHO-Stufen erfolgte. Bei 22 % der Behandlungszyklen wurde hingegen die WHO-Stufe mindestens einmal gewechselt, wobei ein solcher Wechsel in der Regel nur einmal erfolgte (74 % der Fälle) (Tabelle 5.3.1).

Da keine analogen Untersuchungen zu Stufenwechseln im Rahmen der pädiatrischen Schmerztherapie vorliegen, soll ein Vergleich mit einer Arbeit aus der Erwachsenenonkologie erfolgen (Zech et al. 1995): Die Therapiedauer (in Tagen) nach WHO-Stufen ist hier ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit (Tabelle 5.3.2): in 49% der Tage wurde nach WHO-Stufe 3 therapiert, in 31% der Tage nach WHO-Stufe 2 und in 11% der Tage nach WHO-Stufe 1. Allerdings fand in der Vergleichsstudie aus der Erwachsenenonkologie viel häufiger, nämlich in 42 % der Fälle, ein Stufenwechsel innerhalb eines Behandlungszyklus statt. Hierfür könnte die Dynamik der Schmerzentwicklung beim erwachsenen Patienten verantwortlich sein, die sich grundsätzlich von der des pädiatrischen Krebspatienten unterscheidet:

Bei Krebserkrankungen in der Pädiatrie verläuft die Schmerzentwicklung ausgelöst durch aggressive Chemotherapien hochakut und schnell. Der Schmerz beginnt normalerweise bei Behandlungsbeginn und bleibt dann ungefähr 10 Tage bestehen (Ljungman et al. 2000, Miser et al. 1987b). Dieses Ergebnis entspricht in etwa auch der durchschnittlichen Dauer der hier evaluierten Behandlungszyklen (Tabelle 5.1.2). Im Erwachsenenalter gibt es hingegen ein größeres Vorkommen an soliden Tumoren, die eine langsame Wachstumsgeschwindigkeit und eine lange Behandlungsdauer aufweisen. Da hier die Schmerzentwicklung vom Tumorwachstum selbst und weniger von der Aggressivität der Therapie abhängt, entwickeln sich die Schmerzen langsamer als in der Kinderonkologie. In der Arbeit

von Zech et al. wurde bei 2118 erwachsenen onkologischen Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren die Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema dokumentiert. Da die Schmerzentwicklung bei diesen Patienten wie bereits ausgeführt kein hochakutes Phänomen ist, wurde die Datenerhebung teilweise in einem ambulanten Setting mit größeren zeitlichen Abständen zwischen den Schmerzevaluierungen durchgeführt. Entsprechend betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 66 Tage (Zech et al. 1995). Im Erwachsenenbereich ist eine schnelle Einschätzung der Schmerzen weniger wichtig als bei Kindern, da sich die Intensität der Schmerzen weniger schnell verändert und der Arzt zudem noch genug Zeit hat, im Verlauf adäquat auf einen Schmerzanstieg zu reagieren.

Die Unterschiede in altersspezifischer Schmerzursache und Dynamik erklären somit die niedrige Rate an Stufenwechsel bei pädiatrischen (22%) im Vergleich zu erwachsenen Krebspatienten (42%).

6.2.1.1. Aufwärtswechsel im WHO

Für eine Analyse der Effektivität der Stufenwechsel wurden die Mediane der Tagesschmerzwerte der Aufwärtswechsel vor und nach einem Stufenwechsel verglichen: es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 5.3.3). Es wurden also nach dem Aufwärtswechsel höherpotente Schmerzmittel benötigt, während sich der Schmerzwert, den die Kinder in dieser Zeit angaben, nicht veränderte.

Daten aus der Erwachsenenonkologie zeigen, dass WHO-Stufenwechsel aufgrund von unkontrollierbaren Nebenwirkungen seltener vollzogen werden als Stufenwechsel, die durch den Anstieg oder den Abfall der Schmerzen bedingt sind (Zech et al. 1995, Ventafridda et al. 1987, Takeda 1985). Es lässt sich vermuten, dass auch bei den vorliegenden Daten die meisten Wechsel auf Grund ansteigender Schmerzen stattfanden. Da sowohl vor als auch nach dem Wechsel der Schmerzmedikation als medianer Tagesschmerzwert maximal „3“ (Skala von 1-6) angegeben wird, lässt sich daraus schließen, dass der Schmerzanstieg gut abgefangen wurde und es im Rahmen des Wechsels zu keinen nennenswerten Schmerzanstiegen kam.

6.2.1.2. Abwärtswechsel im WHO Stufensystem

Den Abwärtswechseln lag wahrscheinlich ein Nachlassen der Schmerzen zugrunde. Die Tagesmittelschmerzwerte 24h vor und nach dem Wechsel auf ein niedrigpotenteres Analgetikum blieben ebenfalls stabil (Tabelle 5.3.3). Auch hier überschreitet der mediane Tagesschmerzwert den Wert „3“ nicht, was insgesamt für eine effektive und zeitnahe Schmerzeinschätzung spricht.

6.3. Medikation in der WHO-Stufe 1

6.3.1. Medikamente und Kombinationen

Für Therapien nach WHO-Stufe 1 wurde fast ausnahmslos eine Medikation zur Behandlung der Tumorschmerzen eingesetzt (Tabelle 5.3.4), die als sinnvoll eingestuft wurde (siehe Kapitel 4.2.2.4). Nur an 0,4 % der Tage wurden NSAR mit PCM oder Metamizol kombiniert. Dies ist eine wenig sinnvolle Kombination, da hierbei die verstärkte Gefahr von Nebenwirkungen, insbesondere einer Nierenschädigung besteht (Allen et al. 1986, Krause et al. 2005).

Das Medikament Metamizol mit einem prozentualen Anteil von 50% aller WHO-Stufe 1 Therapietage ist das am häufigsten verwendete Präparat (Tabelle 5.3.4). Dies überrascht, da nach den Leitlinien der WHO Paracetamol empfohlen wird (WHO 1998). Mit 24% stellt Paracetamol jedoch das Präparat zweiter Wahl dar.

Im Gegensatz zu Paracetamol hat Metamizol eine stärkere analgetische Wirkung (Schroth et al. 1987, Brogden 1986). Wichtig sind auch die spasmolytischen Eigenschaften von Metamizol, weil sie abdominale Schmerzen, die häufig im Rahmen einer Mukositis auftreten, lindern können (Zernikow 2005). Außerdem hat Metamizol im Vergleich zu anderen Nichtopioidanalgetika eine sehr gute gastrointestinale und bronchopulmonale Verträglichkeit (Biscarini 2000). Aus den genannten Gründen wird Metamizol im deutschen Sprachraum, anders als in den Vereinigten Staaten (AmericanPainSociety 1999), in den einschlägigen Therapieempfehlungen entsprechend berücksichtigt (Schug et al. 1990, Rust 1989, Gerbershagen 1986). Vereinzelt kann es unter Metamizol jedoch zu einer Agranulozytose kommen. Das Risiko hierfür liegt jedoch bei einer Anwendungsdauer von unter einer Woche bei Kindern unter eins zu einer Million und ist somit im Verhältnis zur Häufigkeit potentieller Blutungskomplikationen der NSAR vernachlässigbar gering (Levy et al. 1993). Somit wird der Gebrauch von Metamizol

in der Tumorschmerztherapie unter der Voraussetzung einer engmaschigen Blutbildkontrolle befürwortet.

NSAR wurden insgesamt nur selten eingesetzt (Tabelle 5.3.4). Der zurückhaltende Einsatz in der Kinderonkologie ist gerechtfertigt, da NSAR neben gastrointestinalen Nebenwirkungen auch eine Thrombozytenaggregationshemmung verursachen können. Da viele Patienten schon vorher an einer erhöhten Blutungsneigung leiden (ausgelöst z.B. durch eine antineoplastische Therapie mit Asparaginase oder bestimmte Formen der AML), könnte sich der vermehrte Einsatz von NSAR schädlich auswirken (Zernikow 2005, WHO 1998). Ein weiterer Nachteil zeigt sich darin, dass die Häufigkeit gastrointestinaler Schleimhautschädigungen zunimmt, wenn im Rahmen der antineoplastischen Therapie gleichzeitig noch Glukokortikoide eingenommen werden.

Acetylsalicylsäure sollte in der Kinderonkologie nur mit strenger Indikation eingesetzt werden, da es ein Reye-Syndrom auslösen kann (Hurwitz 1989). Außerdem hemmt es die Thrombozytenaggregation irreversibel und somit länger als alle übrigen NSAR (Brune 2000). Acetylsalicylsäure wurde mit 3 % aller WHO-Stufe 1 Therapietage verhältnismäßig selten verordnet.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass an etwa 40 % aller Tage die Kinder Nicht-Opioidanalgetika als Monotherapie oder kombiniert mit Opioidanalgetika verabreicht bekamen (Tabellen 5.3.4, 5.3.7, 5.3.9). Dies steht im Gegensatz zur Schmerztherapie bei erwachsenen Tumorpatienten: Dort werden bis zu 85 % der Patienten mit Nichtopioidanalgetika behandelt, wobei das am häufigsten eingesetzte Nichtopioid hierbei Metamizol ist, gefolgt von Flurbiprofen und Naproxen. (Zech et al. 1995). Die im Erwachsenenalter häufiger eingesetzten NSARs zeigen eine hohe Wirksamkeit bei Knochen- und Weichteilschmerzen. Der Anteil der Schmerzen, der durch Knochenmetastasen ausgelöst wird, spielt in der Kinderonkologie jedoch nur eine untergeordnete Rolle.

Die Zurückhaltung beim Einsatz von Nichtopioidanalgetika bei Kindern könnte auf die antipyretische Wirkkomponente dieser Substanzen zurückzuführen sein. Gerade bei denen in der Kinderonkologie häufig vorkommenden Leukämien kann der Einsatz von Nichtopioidanalgetika bei neutropenischen Patienten Fieber als Zeichen einer Infektion verschleiern und den Beginn einer suffizienten antibiotischen Therapie verzögern.

6.3.2. Dosierungen der Nichtopioidanalgetika

Bei einem Vergleich der Dosierungen der Nichtopioidanalgetika mit den empfohlenen Dosierungen mittels der Paracetamoläquivalenzdosis stellt sich heraus, dass Paracetamol und Metamizol in den teilnehmenden Kliniken in der Monotherapie sehr niedrig dosiert werden (Tabelle 5.3.5):

Die verabreichte Dosis von Metamizol liegt mit einem Mittelwert von 35 mg per kg Körpergewicht pro Tag und einem Median von 40 mg per kg Körpergewicht pro Tag unterhalb der empfohlenen Tagesdosis von 60 mg per kg Körpergewicht (Zernikow 2005).

Die Dosierung von Paracetamol unterscheidet sich signifikant von den Dosierungen der anderen Analgetika der Stufe 1 und liegt mit einem Mittelwert von 23 mg per kg Körpergewicht pro Tag und einem Median von 19 mg per kg Körpergewicht pro Tag deutlich unter der empfohlenen Mindestdosis von 40 mg pro kg Körpergewicht pro Tag (WHO 1998). Besonders bei Gabe von Paracetamol muss wegen der Gefahr der Leberschädigung bei Überdosierung oder längerer Gabe der maximalen Tagesdosis sehr auf eine korrekte Dosierung geachtet werden (Heubi et al. 1998). Gerade in der Kinderonkologie ist diese Angst vor einer Überdosierung berechtigt, weil die Entgiftungskapazität der Leber durch toxische Chemotherapie und wiederholte Medikamenteneinnahme gegenüber dem Gesunden deutlich eingeschränkt sein kann. Es gibt zwar Hinweise, dass Kinder durch toxische Metabolite weniger gefährdet sind als Erwachsene, weil diese bei Ihnen langsamer entstehen und sie zusätzlich über relativ große Glutathionreserven zu deren Abbau verfügen (Rumack 1986). Diese Reserven können jedoch gerade unter einer Chemotherapie zum Teil deutlich reduziert sein, so dass es zu unvorteilhaften Interaktionen mit Chemotherapeutika wie z.B. Methotrexat kommen kann (Neuman et al. 1999). Die an den untersuchten Kliniken verabreichte maximale Dosierung von Paracetamol reicht weder an die maximale Tagesdosis von 90 mg per kg Körpergewicht pro Tag heran noch an die toxische Tagesdosis bei protrahierter Gabe von 150 mg pro kg Körpergewicht pro Tag (WHO 1998, Collins 2001).

Studien aus der postoperativen Schmerztherapie zeigen, dass Analgetika bei Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen seltener eingesetzt werden und zudem oftmals unterdosiert sind (Bremerich et al. 2001). Es werden Unsicherheiten im therapeutischen Einsatz beschrieben, die auch durch fehlende Zulassungen für die pädiatrische Schmerztherapie und entsprechend fehlende verlässliche

Dosierungsschemata bedingt sind (Bremerich et al. 2001). Da bei ansteigenden Schmerzen Opioide als sichere Alternative zur Verfügung stehen, ist der vorsichtige und zurückhaltende Einsatz von Nichtopioidanalgetika angesichts möglicher Nebenwirkungen sowie fehlender Langzeitstudien bei Kindern gerechtfertigt.

6.4. Medikation in der WHO-Stufe 2

6.4.1. Medikamente und Kombinationen

Auch für die Therapien nach WHO-Stufe 2 wurde überwiegend eine Medikation eingesetzt, die als sinnvoll eingestuft wurde (siehe Kapitel 4.2.2.4). Am häufigsten setzte man in den untersuchten Kliniken Tramadol als Monotherapie oder in Kombination mit Nichtopioiden ein. Neben einer agonistischen Wirkung an den Opioidrezeptoren bewirkt Tramadol noch eine zusätzliche Sekretion von Serotonin und eine Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin. Tramadol führt so zu einer guten Schmerzlinderung (Sittl et al. 1998, Griessinger et al. 1997, Vickers et al. 1992) und ist somit für den Gebrauch bei mittelstarken Schmerzen gut geeignet. Zudem werden nur selten respiratorische Zwischenfälle beobachtet (Khosravi et al. 2006). Nach den Richtlinien der WHO wird allerdings Codein als schwaches Opioidanalgetikum empfohlen. Codein wurde jedoch in den untersuchten Kliniken kaum verabreicht (Tabelle 5.3.7). Ein Grund hierfür könnten nachteilige pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften von Codein im Kindesalter sein (William et al. 2001, Zernikow 2002):

- Die Bioverfügbarkeit schwankt nach oraler Gabe sehr stark.
- Wenn Codein nicht in seinen Metaboliten Morphin umgewandelt werden kann, wird keine analgetische Wirkung erzielt. Die Aktivität des dazu benötigten Enzyms ist bei Kindern bis 5 Jahren unvorhersehbar und kann durch andere Medikamente, wie z.B. Antidepressiva, Neuroleptika und Metoclopramid, beeinträchtigt werden.
- Bei Neugeborenen wurden zum Teil schwere Atemstörungen nach Codeingabe beschrieben.

Darüber hinaus steht Codein in Deutschland nur als oral zu verabreichendes Medikament zur Verfügung, während Tramadol auch parenteral gegeben werden

kann (Sittl et al. 1998). Dies stellt natürlich einen klaren Vorteil für Tramadol dar, da in einigen Fällen (z.B. bei einer schweren chemotherapieinduzierten Mukositis) nur eine parenterale Schmerztherapie durchgeführt werden kann.

6.4.2. Dosierungen von Tramadol

Die eingesetzte Tramaldosis (berechnet als Morphinäquivalenzdosis) liegt mit einem Mittelwert von 0,31 mg/iv pro Tag und kg KG und einem Median von 0,24 mg/iv pro Tag und kg KG unter der für die Kinderonkologie empfohlene Startdosierung von 0,4 - 0,6 mg/iv pro Tag und kg KG (WHO 1998). Als mögliche Ursache ist auch in diesem Fall ähnlich wie bei der niedrigen Dosierung von Paracetamol die Angst vor Überdosierung oder unerwünschten Nebenwirkungen zu diskutieren.

6.5. Medikation in der WHO-Stufe 3

6.5.1. Medikamente und Kombinationen

Bei den meisten Kindern lassen sich laut WHO-Richtlinien krebsassoziierte Schmerzen durch die Gabe von starken Opioidanalgetika beherrschen. Morphin war in dieser Klasse das mit Abstand am häufigsten verabreichte Medikament. Dieses Ergebnis überrascht nicht, da Morphin das für die Kinderonkologie am besten erforschte Medikament ist. Studien aus der postoperativen Schmerztherapie bei Kindern stufen es trotz seiner Nebenwirkungen als sicher und effektiv ein (Berde und Sethna 2002, Esmail et al. 1999). In den untersuchten Kliniken wurde es an 42% aller Therapietage (WHO-Stufen 1-3) und sogar an 82% aller WHO-Stufe 3 Therapietage eingesetzt (Tabellen 5.3.7, 5.3.9). Dies entspricht somit weitestgehend den Empfehlungen der GPOH und der WHO (Zernikow 1999, WHO 1998).

Fentanyl wurde nach Morphin in dieser Studie mit 4% aller Therapietage (WHO-Stufen 1-3) am zweithäufigsten eingesetzt. In allen Fällen erfolgte eine transdermale Applikation von Fentanyl. Der Einsatz von Fentanylpflastern erfordert eine stabile Schmerzsituation, da eine transdermale Applikation durch verzögerten Wirkungseintritt und längere Wirkdauer schlechter steuerbar ist. Für die Therapie von Durchbruchschmerzen gilt eine transdermale Applikation als ungeeignet (Zernikow 2005). Da Schmerzen in der Kinderonkologie in der Regel ein hochakutes

Geschehen mit einem hohen Anteil an Durchbruchschmerzen darstellen, kann dies sicherlich als Grund für den zurückhaltenden Einsatz angeführt werden.

Buphrenorphin, ein partieller μ -Agonist, wurde in den Kliniken nur selten eingesetzt. Seine Einsatzmöglichkeiten in der Kinderonkologie sind auch begrenzt, da Buphrenorphin einen Ceiling-Effekt aufweist. Dies bedeutet, dass eine Dosissteigerung über das obere Dosislimit keine Steigerung der Analgesie bewirkt, während die Stärke der Nebenwirkungen zunimmt (Michel und Zernikow 2006).

Pethidin und Piritramid wurden ebenfalls sehr selten verabreicht. Beide Präparate zeichnen sich durch eine geringere Potenz als die Referenzsubstanz Morphin aus und weisen zudem ungünstige Nebenwirkungen auf. Der Metabolit Norpethidin des Pethidins kann bei chronischen Erkrankungen im Körper kumulieren und zerebrale Krampfanfälle auslösen (Pegelow 1992, Pryle et al. 1992). Bei iv-Applikation von Piritramid besteht die Gefahr, durch zu schnelle Applikation und einen durch die Lipophilie bedingten schnellen Wirkungseintritt eine Euphorie auszulösen, was die Ausbildung einer psychischen Abhängigkeit begünstigen kann. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass es sich sehr schlecht mit anderen Medikamenten oder Infusionen mischen lässt (Zernikow 2005).

Wenig sinnvolle Kombinationen, definiert als die gleichzeitige Gabe von schwachen und starken Opioiden oder eine gleichzeitige Gabe von Opioiden unterschiedlicher Rezeptorbindung (siehe Kapitel 4.2.2.4), wurden an nur 5% aller WHO-Stufe 3 Therapietage verabreicht.

6.5.2. Dosierungen

Der in der vorliegenden Arbeit ermittelte Median der Morphindosierung (iv) liegt bei 0,56 mg/kg Körpergewicht/ Tag (Tabelle 5.3.10) Diese Dosierung liegt etwas höher als der in einer vergleichbaren schwedischen Studie ermittelte Median mit 0,45 mg/kg Körpergewicht/Tag (Flogegard und Ljungman 2003).

Es ist jedoch schwierig, unterschiedliche Morphintagesdosen an Hand von Studien zu vergleichen, da gerade in der Kinderonkologie viele Faktoren für unterschiedlich hohe Morphindosierungen verantwortlich sind:

- Die korrekte Dosis ist erreicht, wenn das Kind schmerzfrei ist. Da die Schmerzverläufe in der Kinderonkologie sehr dynamisch sind, unterscheiden sich die dafür notwendigen Dosen oft erheblich von Kind zu Kind. Bei unzureichender Schmerzlinderung, Progredienz der Grundkrankheit oder einer zunehmenden

Wirkstofftoleranz muss die Dosis erhöht werden (Jacob und Puntillo 2000, Sittl et al. 1998, WHO 1998).

- Risikofaktoren für starke Schmerzen wie Nebenwirkungen einer aggressiven antineoplastischen Therapie, Begleiterkrankungen oder ein reduzierter Allgemeinzustand, die einen höheren Schmerzmittelbedarf erfordern können, werden in vielen Studien nicht erfasst. Wenn die Schmerzstärke der Kinder niedriger ist, werden insgesamt auch Opioidanalgetika in einer geringeren Dosierung verwendet.
- Die zusätzliche Gabe von Nichtopioidanalgetika, die eventuell zu einem Einspareffekt an Opioiden führen kann, ebenso wie die adjuvante Gabe von Antidepressiva und Kortikosteroiden werden häufig nicht detailliert aufgeführt.
- Die erforderlichen Morphindosierungen sind vom Alter der Kinder abhängig: Jüngere Kinder weisen nach einer äquivalenten auf das Gewicht bezogenen oralen Morphingabe eine niedrigere Plasmakonzentration von Morphinmetaboliten im Blut auf als ältere Kinder (Hunt et al. 1999). Die Elimination von Morphin scheint im Säuglings und Kleinkindalter schneller statt zu finden, da sie im Verhältnis zu Erwachsenen eine bezogen auf ihr Körpergewicht größere Lebermasse besitzen und die kindliche Leber schon ab dem 3. Lebensmonat die Fähigkeit zur Glukuronidierung auf Erwachsenenenniveau erreicht hat (Blanco et al. 2000).

Um anhand der Morphintagesdosis die Qualität einer Schmerztherapie zu beurteilen, müssten daher vor allem die erfassten Tagesschmerzwerte zu den jeweiligen Morphintagesdosen in Beziehung gesetzt werden. Ein niedriger Schmerzwert weist hierbei auf die adäquate Morphintagesdosis hin, die aus oben genannten Gründen von Patient zu Patient unterschiedlich hoch sein kann.

6.6. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der Opioidtherapie treten regelmäßig auf und müssen einer sorgfältigen Beobachtung unterzogen werden (Zernikow und Lindena 2001, Miser und Miser 1989, WHO 1998). Bei Therapien gemäß WHO-Stufe 2 bzw. WHO-Stufe 3 konnte hinsichtlich der auftretenden Nebenwirkungen festgestellt werden, dass Sedierung, Verstopfung, Juckreiz, Übelkeit, Harnverhalt und Schwitzen bei Therapie gemäß WHO-Stufe 3 signifikant häufiger beklagt wurde. Eine Zunahme der Nebenwirkungen korreliert mit der Applikation starker Opioide und wurde auch für die Schmerztherapie in der Erwachsenenonkologie nachgewiesen (Meuser et al. 2001, Schug et al. 1992, Azevedo Sao Leao Ferreira et al. 2006). Schwache Opioide wie

z.B. Tramadol erzeugen weniger oft Nebenwirkungen als starke Opioide wie z.B. Morphin, weil sie in einer niedrigeren Äquivalenzdosis eingesetzt werden.

Nebenwirkungen stellen somit ein häufiges Problem in der Schmerztherapie dar. Dennoch sollte dies nicht der limitierende Faktor für eine optimale Schmerztherapie sein, da es adäquate Möglichkeiten zur Reduktion von Nebenwirkungen gibt (Sittl et al. 1998, Korpela et al. 1999, Selwood 2006, Azevedo Sao Leao Ferreira et al. 2006):

- Frühzeitiger Einsatz von Laxantien und Antiemetika: Dies reduziert die Manifestation der häufigen Nebenwirkungen Obstipation und Übelkeit schon zu Beginn der Opioidtherapie.
- Kombination von Opioiden mit Nichtopioidanalgetika: Eine Studie zur postoperativen Schmerztherapie bei Kindern konnte damit einen Einspareffekt von Opioiden aufzeigen (Korpela et al. 1999).
- Sogenanntes „Opioid switching“: Ein Wechsel innerhalb der Opioide wie beispielsweise von Morphin auf Hydromorphon kann Nebenwirkungen reduzieren, da alle starken Opioide inter- bzw. intraindividuelle Unterschiede im Nebenwirkungsprofil aufweisen (Drake et al. 2004).

6.6.1. Obstipation

Am häufigsten klagten die Kinder über eine opioidinduzierte Verstopfung. Hierbei ist zu beachten, dass diese durch äußere Umstände wie z.B. Immobilisation im Krankenhaus noch verstärkt werden kann. Durch Obstipation können bestehende Schmerzen zunehmen. So konnte Goldman in einer Studie mit 185 Kindern bzw. Jugendlichen in einer palliativen Situation einen signifikanten Einfluss der Obstipation auf das Schmerzniveau feststellen (Goldman et al. 2006). Werden die zunehmenden Schmerzen schließlich mit einer höheren Opioidosis beantwortet, wird ein Circulus vitiosus aus Obstipation und Schmerzen in Gang gesetzt.

In der vorliegenden Arbeit litten die Kinder an 35 % der Tage, an denen leichte Opioide verabreicht werden, unter einer Obstipation. Beim Einsatz starker Opioide trat sie sogar an 44% der Tage auf. Ähnliche Ergebnisse zeigt auch eine Studie aus Schweden (Flogegard und Ljungman 2003). Bei einer 1991 in Erlangen durchgeführten Studie mit 36 Kindern war Obstipation bei allen mit Morphin behandelten Kindern zu beobachten (Sittl und Richter 1991). Die Ergebnisse zeigen klar, dass die schon seit längerem bestehende Forderung nach prophylaktischer

Laxantienverabreichung (Sittl et al. 1998, Selwood 2006) noch nicht konsequent in die Praxis umgesetzt wird.

4.6.2. Übelkeit und Erbrechen

Nach Obstipation waren Übelkeit und Erbrechen in den WHO-Stufen 2 und 3 häufig beklagte Nebenwirkungen, wobei Erbrechen die einzige Nebenwirkung war, die in beiden WHO-Stufen gleich häufig auftrat (Tabelle 5.4.1). Übelkeit und Erbrechen sind zwar Nebenwirkungen von Opioiden, gehören aber gleichzeitig neben Schmerz und Müdigkeit zu den häufigsten Symptomen von Kindern mit einer Krebserkrankung (Hockenberry 2004, Ljungman et al. 2000). Das Vorkommen von Übelkeit und Erbrechen hängt in der Onkologie von zusätzlichen Faktoren ab, die unabhängig von der Medikamenteneinnahme sind. So kann auch eine applizierte Chemotherapie eine sofortige oder verzögerte Übelkeit bzw. Erbrechen auslösen. Eine australischen Studie mit 160 Kindern gibt die Prävalenz des Erbrechens in der Onkologie mit 13% bis 40 % an, wobei dieses Symptom die Kinder noch stärker belastet als Schmerzen oder Obstipation (Collins et al. 2000). Eine Abhängigkeit der Prävalenz vom Alter der Kinder wurde außerdem beschrieben: eine jüngst veröffentlichte Studie aus den USA zeigte, dass das Vorkommen von chemotherapieinduziertem Erbrechen signifikant häufiger bei Kindern unter 3 Jahren zu finden ist (Holdsworth et al. 2006). Der Anteil an Kinder unter 3 Jahren betrug in der vorliegenden Arbeit 16 % (Tabelle 5.1.3).

Hinweise auf eine besonders starke emetische Wirkung von Tramadol im Kindesalter finden sich nicht. Der postoperative Einsatz von Tramadol löste bei Kindern nach einer Blasenoperation nur selten Erbrechen und Übelkeit aus (Griessinger et al. 1997). Die postoperative Gabe von 1mg sowie 2mg Tramadol pro KG/Körpergewicht in einer doppelblinden-randomisierten Studie erzeugte bei Kindern in 10% der Fälle leichtes bis mittelschweres Erbrechen (Finkel et al. 2002). In einer schwedischen Studie kam es nach Morphingabe in 38 % der Fälle zu Erbrechen und in 32% der Fälle zu Übelkeit (Flogegard und Ljungman 2003). Faktoren, die den Vergleich dieser Studie mit der vorliegenden Arbeit erschweren, sind eine geringere Fallzahl (n=85 Behandlungen) und die Betrachtung der Nebenwirkung von Morphin ohne Berücksichtigung anderer in der Kinderonkologie gebräuchlicher Opioide.

Obwohl an Hand der vorliegenden Daten nicht klar herausgearbeitet werden kann, ob es sich nun um ein opioidinduziertes Erbrechen oder ein medikamentenunabhängiges Erbrechen handelt, weisen die Ergebnisse dennoch

zusammen mit den erwähnten Studien auf die Häufigkeit und den belastenden Charakter dieser Nebenwirkung hin. Eine gewissenhafte Evaluierung und frühzeitige Gabe von antiemetisch wirkenden Medikamenten sollte daher angestrebt werden.

6.7. Durchbruchschmerzen

6.7.1. Häufigkeit von Durchbruchschmerzen

Lange Zeit existierte eine Vielzahl an Definitionen und an divergierenden Therapiekonzepten für Durchbruchschmerzen. Erst 2002 trafen sich Experten auf dem Gebiet der Palliativmedizin aus ganz Europa, um die bis zu diesem Zeitpunkt bestehenden Forschungsergebnisse zusammenzufassen und Richtlinien für Therapie und Diagnostik von Durchbruchschmerzen zu erarbeiten (Mercadante et al. 2002a). Durchbruchschmerzen wurden als das episodenhafte Auftreten von Schmerzen bei sonst stabilem, gut eingestelltem Schmerzniveau definiert. Da sich hinter diesem Schmerzphänomen unterschiedliche Schmerztypen verbergen können, soll der Behandlung eine Diagnose des Schmerztyps vorausgehen. Ein basaler Dauerschmerz, der aufgrund einer zu niedrigen Morphindosis oder zu langer Zeitabstände zwischen den Morphingaben exazerbiert, muss vorher ausgeschlossen werden. Durchbruchschmerzen treten unabhängig vom gut eingestellten Dauerschmerz auf und werden nach ihrer Pathophysiologie in neuropatische Schmerzen, Knochenschmerzen, viszerale Schmerzen und Gewebeschmerzen unterteilt.

Wohl aufgrund verschiedenartiger Definitionen dieses Schmerztyps schwankt die gemessene Häufigkeit von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen in der Literatur zwischen 40 % und 80% (Mercadante et al. 2002b, Zeppetella et al. 2000, Gomez-Batiste et al. 2002, Petzke et al. 1999). Daten zu Durchbruchschmerzen bei Kindern liegen nicht vor. In den Studien aus der Erwachsenenonkologie waren Durchbruchschmerzen nur schwer therapeutisch mit dem WHO-Stufenschema in den Griff zu bekommen und führten entsprechend zu einer Unzufriedenheit der Patienten bezüglich der Schmerztherapie (Zeppetella et al. 2000, Azevedo Sao Leao Ferreira et al. 2006).

In der vorliegenden Arbeit litten an etwa einem Drittel aller Behandlungstage die Kinder an „dauernden Schmerzen mit aufgesetzten Attacken“. Es muss jedoch an dieser Stelle kritisch angemerkt werden, dass auf Grund des Studiendesigns nicht

sicher unterschieden werden kann, ob es sich hierbei um Durchbruchschmerzen im Sinne der o.g. Definition handelt, oder, ob es sich hierbei um exazerbierende Schmerzen aufgrund einer zu niedrigen Basaldosis von Morphin handelt. Es gibt jedoch Hinweise, die das häufige Auftreten von Durchbruchschmerzen in der vorliegenden Arbeit untermauern:

- Studien aus der Erwachsenenonkologie über Durchbruchsschmerzen weisen auf ein mehrmaliges Auftreten pro Tag dieses Schmerztyps hin (Gomez-Batiste et al. 2002, Petzke et al. 1999).
- In 56% aller Schmerzzyklen, wurden therapiebedürftige Schmerzen durch Nebenwirkungen von Chemotherapien induziert (Tab. 5.2.1). Wie bereits ausgeführt, verursachen diese bei Kindern am häufig oralen Mukosiden, die mehrmals täglich zu starken Schmerzattacken führen können.
- In 42 % klagten die Kinder über einen brennenden, spitz-stechenden oder einschießenden Schmerzcharakter. 19% der berichteten Schmerzqualität war krampf-koligartig (Tab. 5.2.4).

Da der viszerale, der neuropathische und der durch Gewebeschädigung ausgelöste Schmerz zu den Risikofaktoren für Schmerzepisoden gehören (Mercadante et al. 2002b), gibt es daher im untersuchten Patientenkollektiv Hinweise darauf, dass ein hoher Anteil an Durchbruchschmerzen vorliegt. Dies weist auf die Notwendigkeit der speziellen Behandlung dieser Schmerzform hin: Es sollten zusätzlich zur Dauermedikation Bedarfsmedikamente eingesetzt werden. Außerdem ist die Durchführung weiterer Studien notwendig.

6.7.2. Einsatz von Bedarfsmedikamenten bei Durchbruchsschmerzen

Die WHO empfiehlt zur Behandlung von Durchbruchsschmerzen den konsequenten Einsatz von Bedarfsmedikamenten zusätzlich zur Dauermedikation (WHO 1998). Die Daten zeigen jedoch, dass an den evaluierten Kliniken Bedarfsmedikamente nur sehr selten eingesetzt wurden: An 72 % der Tage, die einem Zyklus mit der Angabe von dauernden Schmerzen mit aufgesetzten Attacken angehören, wurden keine Bedarfsmedikamente verabreicht (Tabelle 5.5.1). Es muss jedoch auch hier kritisch angemerkt werden, dass es aufgrund des Studiendesigns möglich ist, dass es nicht an allen in die Berechnung mit einbezogenen Tagen zu Schmerzattacken kam: Der Schmerzdokumentationsbogen sah nur eine einmalige Angabe des Schmerztyps zu Beginn eines Zyklus vor. Diese in der Anamnese protokollierte Angabe des

Schmerztyps wurde auf alle Tage dieses Zyklus bezogen. Folglich ist es möglich, dass Tage ohne Durchbruchsschmerzen nicht dokumentiert werden konnten.

Als Gründe für den eher zurückhaltenden Einsatz von Bedarfsmedikamenten bei Durchbruchschmerzen können diskutiert werden:

- Kalkulierter Verzicht: Bei Mukositis werden Durchbruchsschmerzen gewöhnlich durch Manipulationen wie Essen oder Mundhygiene verursacht. Da die Schmerzen zeitlich begrenzt sind, wird häufig auf den Einsatz von Bedarfsmedikamenten verzichtet (Flogegard und Ljungman 2003).
- Angst vor Nebenwirkungen: Dem Kind sollen unnötige Nebenwirkungen zu vieler Schmerzmedikamente erspart bleiben, gerade wenn es schon einige Schmerzmedikamente als Dauermedikation einnimmt
- Ungeeignete Therapieversuche: Bei Schmerzäußerungen des Kindes wird die Durchlaufrate des Morphintropfes erhöht. Da in diesem Fall bis zur erwünschten Schmerzerleichterung zuviel Zeit vergeht, ist diese Methode zur Behandlung von Durchbruchsschmerzen jedoch ungeeignet. Die Gabe von Morphin als Bolus wäre in diesem Falle sinnvoller.

Für die Therapie von Durchbruchschmerzen sind Medikamente mit schnellem Wirkungseintritt erforderlich, da wie bereits ausgeführt dieser Schmerztyp hochakut einsetzt.

Am häufigsten wurden an den untersuchten Kliniken Nichtopioide als Bedarfsmedikation eingesetzt (Tabelle 5.5.2). Ihr Vorteil besteht darin, dass sie eine gute analgetische Wirksamkeit beim Mukositissschmerz zeigen, eine häufige Ursache von Durchbruchschmerzen in der Kinderonkologie. Außerdem können sie Patienten verabreicht werden, bei denen die Opioiddosis aufgrund der sonst eintretenden Nebenwirkungen nicht mehr gesteigert werden kann (Mercadante et al. 2002b). Morphin wurde an den untersuchten Kliniken am zweithäufigsten als Bedarfsmedikation eingesetzt (Tabelle 5.5.2).

Evidenz-basierte Empfehlungen zur Behandlung von Durchbruchsschmerzen bei Kindern existieren noch nicht und müssen somit noch erarbeitet werden. In der Erwachsenenonkologie wurde der Einsatz eines schnell wirkenden Analgetikums als Bedarfsmedikation empfohlen, deren Dosis sich nach der Höhe der regelhaften Tagesmedikation richtet (DeutscheKrebsgesellschaft 2002). Bei Erwachsenen wird Morphin am häufigsten als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen verabreicht (Mercadante et al. 2002b, Gomez-Batiste et al.

2002, Zeppetella et al. 2000). Es wäre daher lohnenswert zu untersuchen, inwiefern ein vermehrter Einsatz von Morphin zur Therapie von Durchbruchschmerzen auch für Kinder von Vorteil wäre.

6.8. Effizienz einer Kombination von Opioiden mit Nichtopioidanalgetika

Eine randomisierte, doppelt blinde, placebo-kontrollierte Studie wies postoperativ bei pädiatrischen Patienten einen morphinsparenden Effekt von Paracetamol nach. Durch die Gabe von Paracetamol ließ sich die notwendige Morphindosis reduzieren, was in dieser Gruppe im Gegensatz zur Vergleichsgruppe bei gleichem Schmerzniveau ein vermindertes Auftreten von Übelkeit und Erbrechen zur Folge hatte (Korpela et al. 1999). Dieser opioidsparende Effekt wurde, wenn auch noch nicht für die Pädiatrie, für die restlichen Nichtopioidanalgetika bestätigt (Montes et al. 2000, Edwards et al. 2002, Korpela et al. 1999, Peduto et al. 1998, Schug et al. 1992). In der Onkologie wurde dieser morphinsparende Effekt bisher nur bei Erwachsenen für NSAR nachgewiesen (Mercadante et al. 2002a).

Die Tage, an denen neben Morphin zusätzlich Nichtopioidanalgetika verabreicht wurden, wiesen in der vorliegenden Arbeit signifikant höhere Schmerzwerte, einen höheren Morphintagesverbrauch und mehr Nebenwirkungen auf (Tabellen 5.7.4 bis 5.7.6).

Hierfür ist vermutlich das unterschiedliche Vorkommen von starken Schmerzen in den beiden verglichenen Gruppen verantwortlich: Wahrscheinlich war das Schmerzniveau an den Tagen, an denen Morphin mit Nichtopioiden kombiniert wurde, ursprünglich höher als an den Tagen, an denen Morphin alleine verabreicht wird. Eine Intensivierung von Schmerzen fordert eine Intensivierung der Schmerztherapie, aus der jedoch insbesondere bei Verwendung höherer Opiatdosierungen eine Zunahme der Nebenwirkungen resultieren kann. Um Nebenwirkungen zu minimieren, können daher zusätzlich Nichtopioidanalgetika eingesetzt werden. Die Daten legen die Vermutung nahe, dass die Kombination von Opioiden mit Nichtopioidanalgetika erst dann stattfindet, wenn mit Morphin alleine keine ausreichende Schmerztherapie mehr erzielt werden kann. Die WHO empfiehlt zwar die Kombination von Opioiden und Nichtopioidanalgetika, lässt dem behandelnden Arzt jedoch die Freiheit, selbst zu entscheiden, wann und ob er dies für nötig hält (WHO 1998). Der Grund für den zögerlichen Einsatz mag in deren antipyretischen Wirkkomponente liegen. Diese birgt die Gefahr, dass Fieber als

Warnsymptom einer Infektion bei neutropenischen Patienten supprimiert wird und eine Infektion verschleiert. Der Beginn einer suffizienten Therapie würde sich dadurch deutlich verzögern. Die oben genannten Studien lassen jedoch einen frühzeitigen Einsatz von Nichtopioiden dann sinnvoll erscheinen, wenn Nebenwirkungen reduziert werden müssen und dadurch Opiate eingespart werden können. Ein bewusster Verzicht muss daher kritisch diskutiert werden und sollte im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

7. Limitation der Arbeit

Die vorgelegten Ergebnisse können nicht repräsentativ für alle anderen kinderonkologischen Kliniken in Deutschland sein. Zum einen basieren diese auf Daten von 8 kinderonkologischen Zentren, zum anderen spiegeln sie jedoch auch die Arbeit von engagierten Kliniken wider, die sich durch ihre freiwillige Teilnahme am STOP-Projekt durch ein besonderes Engagement und Interesse für eine Optimierung der Schmerztherapie auszeichnet haben.

Es ist wichtig anzumerken, dass Kinder mit palliativer Schmerztherapie in dieser Studie unterrepräsentiert sind, da sie sich in diesem Stadium meist schon zu Hause und nicht mehr in stationärer Behandlung befinden.

8. Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit bietet erstmals einen umfassenden Einblick in die Schmerztherapie der pädiatrischen Onkologie in Deutschland, von Ätiologie über Prävalenz bis hin zur medikamentösen Therapie. Zurzeit gibt es keine vergleichbar umfassende Studie, die dies beschreibt.

Die Dokumentationsdauer betrug insgesamt 2265 Therapietage, verteilt auf 347 einzelne Behandlungszyklen bei 224 Patienten. Der überwiegende Anteil der kleinen Patienten war an Leukämien erkrankt, wobei die Ursache der Schmerzen in über der Hälfte der Fälle chemotherapiebedingt war. Zu jeweils etwa 40% waren die Schmerzen vom zeitlichen Aspekt her andauernd oder andauernd mit aufgesetzten Attacken.

Eine Analyse der durchgeführten Schmerztherapien zeigte, dass die WHO-Empfehlungen weitestgehend umgesetzt wurden. In über 70% der Fälle erfolgte die Schmerztherapie nach einer der drei WHO-Stufen, also ohne Wechsel der Schmerzstufe innerhalb eines Zyklus, wobei in über der Hälfte der Fälle nach WHO-Stufe 3 therapiert wurde. Im Vergleich zur Erwachsenenonkologie zeigt sich hier ein deutlicher Unterschied, der in der gänzlich anderen Dynamik der Schmerzentwicklung beim erwachsenen Patienten begründet ist: die in der Kinderonkologie häufig hochakut und schnell einsetzenden starken Schmerzen fordern den umgehenden Einsatz von hochpotenten Opiaten. Bei Erwachsenen hingegen vollzieht sich die Entwicklung der Schmerzsymptomatik langsamer; entsprechend häufiger findet bei Erwachsenen ein Medikamentenwechsel innerhalb eines Schmerzzyklus statt. Musste bei den Kindern dennoch ein Wechsel erfolgen, konnte gezeigt werden, dass eine Zu- bzw. Abnahme der Schmerzen medikamentös gut abgefangen wurde. In allen drei WHO-Stufen wurden in den meisten Fällen eine als sinnvoll eingestufte Medikation bzw. Kombination verwendet. Interessanterweise wurde für die WHO-Stufen 1 und 2 in der überwiegenden Anzahl der Fälle nicht die von der WHO primär empfohlene Substanz –Paracetamol bzw. Codein- eingesetzt. Mittel der Wahl waren Metamizol bzw. Tramadol. Paracetamol und Metamizol wurden in der vorliegenden Studie sehr niedrig dosiert. Auch die Anzahl der Tage, an denen Nichtopioidanalgetika alleine oder in Kombination mit Opioiden eingesetzt wurden waren niedriger als in der Erwachsenenonkologie. Ursächlich hierfür könnten Bedenken hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums sowie möglicher Komplikationen sein.

Nebenwirkungen stellen ein häufiges Problem in der Schmerztherapie dar. Obstipation (43%) sowie Übelkeit (28%) und Erbrechen (21%) waren die in der WHO-Stufe 3 mit am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen, wobei diese auch in WHO-Stufe 2 noch oft auftraten. Gerade angesichts der Gefahren sowie des belastenden Charakters dieser Nebenwirkungen und der Möglichkeiten einer therapeutischen Intervention wird ein prophylaktischer bzw. frühzeitiger Einsatz entsprechender Präparate empfohlen. Die Daten zeigen jedoch, dass hier in der Praxis noch Optimierungsbedarf herrscht.

An etwa einem Drittel aller Behandlungstage litten die Kinder an Durchbruchschmerzen, die in nur einem Drittel der Fälle behandelt wurden. Auch wenn, wie ausgeführt, diese konkreten Zahlen auf Grund des Studiendesigns nur vorsichtig interpretiert werden dürfen, liegen dennoch Hinweise auf ein häufiges Vorkommen und eine nur bedingt suffiziente Therapie dieses komplizierten Schmerztyps vor. Auch hier gibt es folglich noch Handlungsbedarf.

Für eine Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Tramadol bzw. Morphin konnten in den untersuchten Fällen keine opioidsparenden Effekte nachgewiesen werden. Eine nähere Betrachtung der Daten zeigte jedoch, dass Nichtopioidanalgetika in der Regel erst sehr spät eingesetzt werden. Auch hier scheint wieder die Vermeidung von Nebenwirkungen Motiv zu sein, auch wenn dies im Kontext der positiven Effekte kritisch diskutiert werden muss.

8. Literaturverzeichnis

- Agnelli G, Cosmi, B. 1991. Antipyretic analgetics. In: Aronson J.K. D, M.N., Hrsg. Side Effects of Drugs, Annual 15. Aufl. Amsterdam: Elsevier Science & Technology 85-91.
- Allen RC, Petty RE, Lirenman DS, Malleson PN, Laxer RM. 1986. Renal papillary necrosis in children with chronic arthritis. *Am J Dis Child*, 140 (1):20-22.
- AmericanPainSociety. 1999. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain
- Azevedo Sao Leao Ferreira K, Kimura M, Jacobsen Teixeira M. 2006. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Support Care Cancer*, 14 (11):1086-1093.
- Berde CB, Sethna NF. 2002. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med*, 347 (14):1094-1103.
- Biscarini L. 2000. Anti-inflammatory analgetics and drugs used in gout. In: Chalker Jea, Hrsg. Meyler's Side Effects of Drugs Aufl. Amsterdam: Elsevier Science, 181-234.
- Blanco JG, Harrison PL, Evans WE, Relling MV. 2000. Human cytochrome P450 maximal activities in pediatric versus adult liver. *Drug Metab Dispos*, 28 (4):379-382.
- Bremerich DH, Neidhart G, Roth B, Kessler P, Behne M. 2001. [Postoperative pain therapy in pediatrics. Results of a representative survey in Germany]. *Anaesthesist*, 50 (2):102-112.
- Brogden RN. 1986. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics other than salicylates. *Drugs*, 32 Suppl 4:27-45.
- Brune K. 2000. Lehrbuch der Schmerztherapie. In: Zenz M. JI, Hrsg. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 233-254.
- Collins JJ. 2001. Cancer pain management in children. *Eur J Pain*, 5 Suppl A:37-41.
- Collins JJ, Byrnes ME, Dunkel IJ, Lapin J, Nadel T, Thaler HT, Polyak T, Rapkin B, Portenoy RK. 2000. The measurement of symptoms in children with cancer. *J Pain Symptom Manage*, 19 (5):363-377.
- Cummings EA, Reid GJ, Finley GA, McGrath PJ, Ritchie JA. 1996. Prevalence and source of pain in pediatric inpatients. *Pain*, 68 (1):25-31.
- D'Angio GJ. 1983. Early and delayed complications of therapy. *Cancer*, 51 (12 Suppl):2515-2518.
- DeutscheKrebsgesellschaft. 2002. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002: Medikamentöse Schmerztherapie. 3. Auflage 2002
- Drake R, Longworth J, Collins JJ. 2004. Opioid rotation in children with cancer. *J Palliat Med*, 7 (3):419-422.
- Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. 2002. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage*, 23 (2):121-130.
- Elliott SC, Miser AW, Dose AM, Betcher DL, O'Fallon JR, Ducos RS, Shah NR, Goh TS, Monzon CM, Tschetter L. 1991. Epidemiologic features of pain in pediatric cancer patients: a co-operative community-based study. North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic). *Clin J Pain*, 7 (4):263-268.
- Esmail Z, Montgomery C, Courtrn C, Hamilton D, Kestle J. 1999. Efficacy and complications of morphine infusions in postoperative paediatric patients. *Paediatr Anaesth*, 9 (4):321-327.
- Finkel JC, Rose JB, Schmitz ML, Birmingham PK, Ulma GA, Gunter JB, Cnaan A, Cote CJ, Medve RA, Schreiner MS. 2002. An evaluation of the efficacy and tolerability of oral tramadol hydrochloride tablets for the treatment of postsurgical pain in children. *Anesth Analg*, 94 (6):1469-1473, table of contents.

- Flogegard H, Ljungman G. 2003. Characteristics and adequacy of intravenous morphine infusions in children in a paediatric oncology setting. *Med Pediatr Oncol*, 40 (4):233-238.
- Flower RJ, Vane JR. 1972. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*, 240 (5381):410-411.
- Fuhrer M. 1999. [Special aspects of pain therapy in childhood]. *Internist (Berl)*, 40 (2):183-189.
- Gerbershagen HU. 1986. Pyrazolone drugs and their use at pain centers. In: Brune Kea, Hrsg. 100 years of pyrazolone drugs: an update Agents and actions. Aufl. Boston: Birkhäuser.
- Goldman A, Hewitt M, Collins GS, Childs M, Hain R. 2006. Symptoms in children/young people with progressive malignant disease: United Kingdom Children's Cancer Study Group/Paediatric Oncology Nurses Forum survey. *Pediatrics*, 117 (6):e1179-1186.
- Gomez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, Gracia A, Trelis J, Nabal M, Alcalde R, Planas J, Camell H. 2002. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage*, 24 (1):45-52.
- Griessinger N, Rosch W, Schott G, Sittl R. 1997. [Tramadol infusion for pain therapy following bladder exstrophy surgery in pediatric wards]. *Urologe A*, 36 (6):552-556.
- Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehmann KA. 1991. The importance of non-opioid analgesics for cancer pain relief according to the guidelines of the World Health Organization. *Int J Clin Pharmacol Res*, 11 (6):253-260.
- Grond S, Radbruch L, Meuser T, Loick G, Sabatowski R, Lehmann KA. 1999. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage*, 18 (3):174-179.
- Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. 1998. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr*, 132 (1):22-27.
- Hockenberry M. 2004. Symptom management research in children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs*, 21 (3):132-136.
- Holdsworth MT, Raisch DW, Frost J. 2006. Acute and delayed nausea and emesis control in pediatric oncology patients. *Cancer*, 106 (4):931-940.
- Hunt A, Joel S, Dick G, Goldman A. 1999. Population pharmacokinetics of oral morphine and its glucuronides in children receiving morphine as immediate-release liquid or sustained-release tablets for cancer pain. *J Pediatr*, 135 (1):47-55.
- Hurwitz ES. 1989. Reye's syndrome. *Epidemiol Rev*, 11:249-253.
- Jacob E, Puntillo KA. 2000. Variability of analgesic practices for hospitalized children on different pediatric specialty units. *J Pain Symptom Manage*, 20 (1):59-67.
- Jage, Jurna. 2000. In: Zenz M, JI, Hrsg. *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft,
- Kassner E. 2000. Evaluation and treatment of chemotherapy extravasation injuries. *J Pediatr Oncol Nurs*, 17 (3):135-148.
- Khosravi MB, Khezri S, Azemati S. 2006. Tramadol for pain relief in children undergoing herniotomy: a comparison with ilioinguinal and iliohypogastric blocks. *Paediatr Anaesth*, 16 (1):54-58.
- Korpela R, Korvenoja P, Meretoja OA. 1999. Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology*, 91 (2):442-447.
- Krause I, Cleper R, Eisenstein B, Davidovits M. 2005. Acute renal failure, associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy children. *Pediatr Nephrol*, 20 (9):1295-1298.
- Lanz R, Polster P, Brune K. 1986. Antipyretic analgesics inhibit prostaglandin release from astrocytes and macrophages similarly. *Eur J Pharmacol*, 130 (1-2):105-109.

- Laporte JR, Carne X, Vidal X, Moreno V, Juan J. 1991. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. *Lancet*, 337 (8733):85-89.
- Levy M, Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. 1993. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to history of infectious mononucleosis: a report from the international agranulocytosis and aplastic anemia study. *Ann Hematol*, 67 (4):187-190.
- Ljungman G, Gordh T, Sorensen S, Kreuger A. 1999. Pain in paediatric oncology: interviews with children, adolescents and their parents. *Acta Paediatr*, 88 (6):623-630.
- Ljungman G, Gordh T, Sorensen S, Kreuger A. 2000. Pain variations during cancer treatment in children: a descriptive survey. *Pediatr Hematol Oncol*, 17 (3):211-221.
- Ljungman G, Kreuger A, Gordh T, Sorensen S. 2006. Pain in pediatric oncology: do the experiences of children and parents differ from those of nurses and physicians? *Ups J Med Sci*, 111 (1):87-95.
- Ljungman G, Kreuger A, Gordh T, Berg T, Sorensen S, Rawal N. 1996. Treatment of pain in pediatric oncology: a Swedish nationwide survey. *Pain*, 68 (2-3):385-394.
- Mackie AM, Coda BC, Hill HF. 1991. Adolescents use patient-controlled analgesia effectively for relief from prolonged oropharyngeal mucositis pain. *Pain*, 46 (3):265-269.
- McGrath Pea. 1990. Pain from pediatric cancer: a survey of an outpatient oncology clinic. *J Psychosoc Oncol*, 8:109-124.
- McGrath PJ, Beyer J, Cleeland C, Eland J, McGrath PA, Portenoy R. 1990. American Academy of Pediatrics Report of the Subcommittee on Assessment and Methodologic Issues in the Management of Pain in Childhood Cancer. *Pediatrics*, 86 (5 Pt 2):814-817.
- Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, Kath R, Reinhart K. 2000. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain*, 84 (1):105-109.
- Mercadante S. 2004. Cancer pain management in children. *Palliat Med*, 18 (7):654-662.
- Mercadante S, Fulfarò F, Casuccio A. 2002a. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. *Eur J Cancer*, 38 (10):1358-1363.
- Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, Ripamonti C, De Conno F. 2002b. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer*, 94 (3):832-839.
- Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. 2001. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain*, 93 (3):247-257.
- Michel E, Zernikow B. 2006. [Buprenorphine in children. A clinical and pharmacological review]. *Schmerz*, 20 (1):40-50.
- Miser AW, Miser JS. 1989. The treatment of cancer pain in children. *Pediatr Clin North Am*, 36 (4):979-999.
- Miser AW, Dothage JA, Wesley RA, Miser JS. 1987a. The prevalence of pain in a pediatric and young adult cancer population. *Pain*, 29 (1):73-83.
- Miser AW, McCalla J, Dothage JA, Wesley M, Miser JS. 1987b. Pain as a presenting symptom in children and young adults with newly diagnosed malignancy. *Pain*, 29 (1):85-90.
- Montes A, Warner W, Puig MM. 2000. Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol. *Br J Anaesth*, 85 (2):217-223.

- Nahata MC, Miser AW, Miser JS, Reuning RH. 1985. Variation in morphine pharmacokinetics in children with cancer. *Dev Pharmacol Ther*, 8 (3):182-188.
- Neuman MG, Cameron RG, Haber JA, Katz GG, Malkiewicz IM, Shear NH. 1999. Inducers of cytochrome P450 2E1 enhance methotrexate-induced hepatocytotoxicity. *Clin Biochem*, 32 (7):519-536.
- Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. 1998. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand*, 42 (3):293-298.
- Pegelow CH. 1992. Survey of pain management therapy provided for children with sickle cell disease. *Clin Pediatr (Phila)*, 31 (4):211-214.
- Petrack EM, Christopher NC, Kriwinsky J. 1997. Pain management in the emergency department: patterns of analgesic utilization. *Pediatrics*, 99 (5):711-714.
- Petzke F, Radbruch L, Zech D, Loick G, Grond S. 1999. Temporal presentation of chronic cancer pain: transitory pains on admission to a multidisciplinary pain clinic. *J Pain Symptom Manage*, 17 (6):391-401.
- Pryle BJ, Grech H, Stoddart PA, Carson R, O'Mahoney T, Reynolds F. 1992. Toxicity of norpethidine in sickle cell crisis. *Bmj*, 304 (6840):1478-1479.
- Ries LE, MP; Kosary, CL; Hankey, BF; Miller, BA; Clegg, L; Edwards, BK. 2001. SEER. Cancer Statistics Review Aufl. National Cancer Institute.
- Rumack BH. 1986. Acetaminophen overdose in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*, 33 (3):691-701.
- Rust Mea. 1989. Tumornachsorge und Schmerztherapie. *Bayerisches Ärzteblatt*, 7
- Schechter NL. 1989. The undertreatment of pain in children: an overview. *Pediatr Clin North Am*, 36 (4):781-794.
- Schroth HJ, Garth H, Rupp S, Oberhausen E. 1987. [Effect of metamizole on the contractility of the gallbladder]. *Fortschr Med*, 105 (7):136-138.
- Schug SA, Zech D, Dorr U. 1990. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage*, 5 (1):27-32.
- Schug SA, Zech D, Grond S, Jung H, Meuser T, Stobbe B. 1992. A long-term survey of morphine in cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage*, 7 (5):259-266.
- Selwood K. 2006. Constipation in paediatric oncology. *Eur J Oncol Nurs*, 10 (1):68-70.
- Sittl R, Richter R. 1991. [Cancer pain therapy in children and adolescents using morphine]. *Anaesthesist*, 40 (2):96-99.
- Sittl R, Griessner N, Winter E, Dobig C, Likar R. 1998. [Pain therapy in pediatric oncology]. *Fortschr Med*, 116 (15):31-36.
- Swafford LI AD. 1968. Pain relief in the pediatric patient. *Med Clin N Am*, 52:131-136.
- Tabone MD, Rodary C, Oberlin O, Gentet JC, Pacquement H, Kalifa C. 2005. Quality of life of patients treated during childhood for a bone tumor: assessment by the Child Health Questionnaire. *Pediatr Blood Cancer*, 45 (2):207-211.
- Takeda F. 1985. Japanese field-testing of WHO guidelines. *PRN Forum*, 4 (3):4-5.
- Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. 1987. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*, 59 (4):850-856.
- Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. 1992. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia*, 47 (4):291-296.
- WHO. 1998. Cancer pain relief and management in children
- William DG, Hatch DJ, Howard RF. 2001. Codeine phosphate in paediatric medicine. *Br J Anaesth*, 86 (3):413-421.
- Wolfe J, Grier HE, Klar N, Levin SB, Ellenbogen JM, Salem-Schatz S, Emanuel EJ, Weeks JC. 2000. Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *N Engl J Med*, 342 (5):326-333.

- Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. 1995. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*, 63 (1):65-76.
- Zenz M. II. 2000. Lehrbuch der Schmerztherapie. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. 2000. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage*, 20 (2):87-92.
- Zernikow B. 2005. Schmerztherapie bei Kindern. 3. Auflage Aufl. Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Zernikow B, Lindena G. 2001. Long-acting morphine for pain control in paediatric oncology. *Med Pediatr Oncol*, 36 (4):451-458.
- Zernikow B, Bauer A., Andler W. 2000. STOP - a nationwide quality program of pain control in pediatric oncology. London:
- Zernikow B, Bauer AG, Andler W 2001. Schmerztherapie in der pädiatrischen Onkologie - eine Bestandaufnahme. *Der Schmerz*, 16:140-149.
- Zernikow B, Friedrichsdorf S., Wamsler C., Michel E. 2002. Schmerztherapie und palliative Versorgung krebskranker Kinder. Vestische Kinderklinik Datteln,
- Zernikow Bea. 1999. Praktische Schmerztherapie in der Kinderonkologie. Empfehlungen der Qualitätssicherungsgruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie(GPOH). *Monatsschr Kinderheilk* 147:438-456

Anhang

Abbildungen Schmerztherapiedokumentationsbogen

- Gebrauchsanweisung für Schmerzmessung und Dokumentation
- Schmerztherapiedokumentationsbogen
- Schmerzmesskarte für Kinder

Gebrauchsanweisung für Schmerzmessung und Dokumentation

Liebe Kinderkrankenschwester, lieber Kinderkrankenpfleger,
liebe Kollegin, lieber Kollege,
um die Schmerztherapie optimal zu gestalten und uns selbst den Überblick zu erleichtern,
sollte die medikamentöse Schmerztherapie dokumentiert werden. Zur Arbeitserleichterung
haben wir deshalb den Schmerztherapie-Dokumentationsbogen und eine Schmerz-
Messkarte entwickelt.

A. Bitte vor Therapiebeginn eintragen:

- Patientendaten, Schmerzanamnese, bisherige Schmerztherapie
(Änderungen der Schmerzsymptomatik bitte mit Datum dokumentieren)

B. Bitte regelmäßig eintragen:

1. Schmerzwerte/Atemfrequenz

Mindestens 4 mal pro Tag (beim Versorgen) messen und Schmerztherapie danach
ausrichten. Bitte unbedingt links ankreuzen, ob Schmerzwerte mittels Fremd-
beobachtung, Smileys, Schulnoten oder Meßlatte gemessen wurden!

2. Beschwerden des Patienten

Bitte Nummer (Nr.) des Behandlungstags und Stärke der Beschwerden eintragen:

0: nicht vorhanden 1: leichte 2: starke

Nr. des Behandlungstages	Tag Nr. 1	Tag Nr. 2	Tag Nr. 3
Wachheitsgrad	0	1	2
Atemstörung	0	0	1
Verstopfung	0	0	0
Juckreiz	1	1	1
Harnverhalt	0	0	1

Wachheitsgrad	1	=	Müde, öffnet die Augen auf Ansprache
	2	=	Müde, reagiert nur auf Stimulation oder Schmerz
Atemstörung	1	=	Atemfrequenz: 6-12 Monate < 20/min. 1 - 2 Jahre < 15/min. über 2 Jahre < 10/min.
	2	=	Narcantigaben, SaO ₂ < 90; Sauerstoffgaben
Verstopfung	1	=	Stuhlfrequenz < 3/Woche
	2	=	zusätzlich harter Stuhl oder schmerzhafter Stuhlgang
Harnverhalt	1	=	mit laufendem Wasserhahn etc. zu beheben
	2	=	Blasenkatheter oder Medikamente erforderlich

Bitte tragen Sie Nebenwirkungen täglich während der Mittagsübergabe ein. Der
Eintrag bezieht sich dann auf den Zeitraum der letzten 24 Stunden
(z.B. von 13 Uhr des gestrigen Tages bis heute 13 Uhr).

C. Bitte bei Entlassung eintragen: Schmerztherapie bei Entlassung

Falls Sie Bögen mit Durchschlag benutzen → Original in die Kurve, Durchschläge senden an: Dr. Boris
Zernikow, Vestische Kinderklinik, Universität Witten-Herdecke, Lloydstr. 5, 45711 Datteln. Bei
Rückfragen: Tel. 02363-975-0. Ich danke Ihnen herzlich für Ihre Mitarbeit.

Weitere Schmerz-Messkarten und Schmerztherapie-Dokumentationsbögen können Sie anfordern bei:
Mundipharma GmbH, Limburg / Lahn Infoline: Tel. 0800/ 8 55 11 11

Schmerztherapie-Dokumentationsbogen

(wenn Tage nicht ausreichen
bitte neues Blatt beginnen)

Blatt Nr.:

bei Folgeblatt entfallen Schmerzanamnese und Medikamente „bis heute“

Name, Vorname:

Geb.-Datum: Tag Monat Jahr

Gewicht: kg

Größe: cm

Die Schmerzanamnese bitte 1x zu Beginn eines Schmerzzyklus (Schmerzzyklus: therapiebedürftige Schmerzen bis stabile Situation Schmerzwert ≤ 2) ausfüllen

Datum	Schmerzlokalisierung	Zeitliche Charakteristik	Schmerzursache	Schmerzcharakter	Diagnosen bis jetzt
	Kurz beschreiben:	(0) nicht abgeklärt (1) Einzelperiode (2) dauernd (3) dauernd mit aufgesetzten Attacken (4) wiederholt ohne Rhythmus (z.B. 3-4 mal pro Woche) (5) nur bei körperl. / seel. Belastung (6) andere:	(a) postop. / posttraumatisch (z.B. nach Punktion) (b) entzündlich (c) tumorbedingt (nicht postoperativ) (d) strahlenbedingt (e) chemotherapiebedingt (f) tumorunabhängig (wie Migräne) (g) andere:	(I) dumpf (II) spitz, stechend (III) einschießend (IV) pulsierend (V) brennend (VI) krampl- oder kolikartig (VII) andere:	1 2 3 4 5 6

Datum/Therapietag	Dat: <input type="text"/> / Tag Nr. <input type="text"/>	Dat: <input type="text"/> / Tag Nr. <input type="text"/>	Dat: <input type="text"/> / Tag Nr. <input type="text"/>	Dat: <input type="text"/> / Tag Nr. <input type="text"/>
Medikamente ab heute (bis heute 0)				
Zusatzgaben bei Bedarf (mit Uhrzeit)				
Begleitmedikamente (Ab- schmerzmittel, Medikamente gegen Übelkeit oder Juck- reiz, etc. mit Dosis und Uhrzeit)				

Bitte die Nummer des Schmerz-
behandlungstages und Intensität
der Beschwerden eintragen:

0=nicht vorhanden; 1=leicht; 2=stark

Schmerztherapie - Tag Nummer	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.
Wachheitsgrad				
Verstopfung				
Juckreiz				
Übelkeit				
Erbrechen				
Harnverhalt				
Schwitzen				

Therapie bei Entlassung
(einschl. Bedarfs- und Begleitmedikation):

Meßstelle Fremdbewert.	Schulden/ Stills
10	6
8	5
6	4
4	3
2	2
0	1

Atmefrequenz / min.

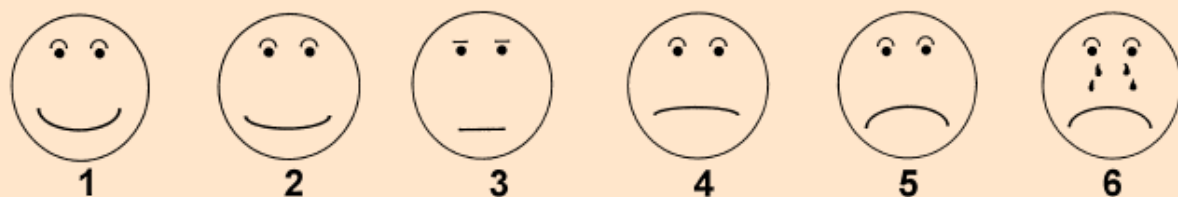
Uhrzeit 8 12 16 20 24 4 8 12 16 20 24 4 8 12 16 20 24 4 8 12 16 20 24 4 8

Schmerzmessung bei <2,5 Jahre alten Kindern

	Ja (1)	Nein (0)
Schreien/Weinen	1	0
Unruhig/Weinerlich	1	0
Grimassieren	1	0
Erwartungsangst	1	0
Läßt sich <u>nicht</u> leicht beruhigen	1	0
Schlafstörungen	1	0
Zieht sich zurück	1	0
Ißt weniger	1	0
Spielt weniger	1	0
Ist weniger lange aufmerksam	1	0

Summe in Dokumentationsbogen eintragen

Schmerzmessung ab 2,5 Jahren



1 2 3 4 5 6

[0]-----[1]-----[2]-----[3]-----[4]-----[5]-----[6]-----[7]-----[8]-----[9]-----[10]

keine
Schmerzen

stärkste
vorstellbare
Schmerzen

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Priv.Doz. Dr. med. Zernikow, Datteln, die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 10.06.2007

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Helen Smale
Geburtsdatum und -ort: 25.6.1978 in Krefeld
Nationalität: deutsch
Konfession: evangelisch
Eltern: Dora Smale, Lehrerin, und Stephen Smale, Zahntechnikermeister
Familienstand: ledig

Berufliche Stationen

Seit 01.08.2006 Assistenzärztin an der Frauenklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Direktor: Univ.-Prof. Dr. Runnebaum, MBA

01.01-31.07.2006: Assistenzärztin in der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke, Kooperierende Klinik der Universität Witten/Herdecke, Chefarzt: Dr. Ast

01.04.-31.12.2005: Assistenzärztin an der Frauenklinik der St. Antonius-Kliniken Wuppertal, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf, Chefarzt: Dr. Falbrede

Promotionsvorhaben

2002-2007: Dissertation zur Schmerztherapie in der Kinderonkologie bei Priv.-Doz. Dr. Meißner, Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Friedrich-Schiller-Universität Jena und Priv.-Doz. Dr. Zernikow, Klinik für Pädiatrie an der Vestischen Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke
Titel: „Kinderonkologische Schmerztherapie in Deutschland und die Leitlinien des WHO-Stufenschemas – eine multizentrische prospektive Analyse“

2002-2003: Mitarbeit beim **STOP**-Projekt (**S**chmerz**t**herapie in der **O**nkologischen **P**ädiatrie) der Universitätsklinik für Pädiatrie an der Vestischen Kinder- und Jugendklinik, Datteln, und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GOPH)

Publikation: Zernikow B, Smale H, Micel E, Streng D, Hasan C, Jorch N, Andler W
„*Pediatric Cancer Pain Management Using the WHO Analgesic Ladder – Results of a prospective multicentre analysis from 2265 treatment days*“
European Journal of Pain, Okt 2005

Studium

1998-2004: Studium der Humanmedizin an der Privaten Universität Witten/Herdecke (Reformstudiengang)

Dezember 2004: Approbation als Ärztin
November 2004: 3. Staatsexamen
August 2003: 2. Staatsexamen
März 2001: 1. Staatsexamen
März 2000: Ärztliche Vorprüfung

Schulausbildung

1988-1997: Erzbischöfliches Suitbertus-Gymnasium, Düsseldorf
1984-1988: Wilhelm-Busch Grundschule, Ratingen